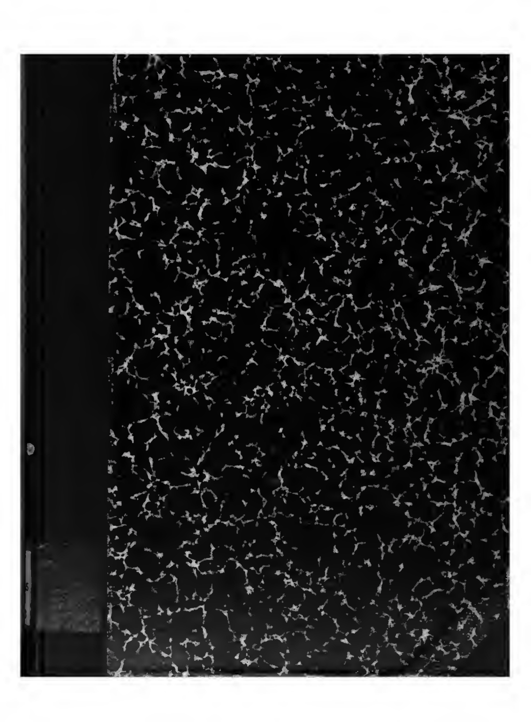
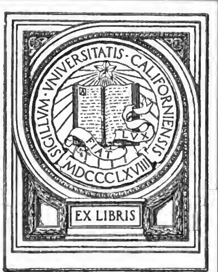
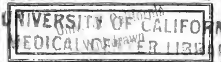
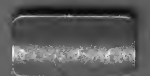







SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS


UNIVERSITY OF CALIFORNIA







# Studien

über

# die Spezificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen

mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste

von

**Dr. David Hansemann**

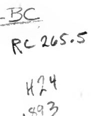
Assistenten am pathologischen Institut und Privatdocenten an der Universität zu Berlin.

Mit 13 Tafeln und 2 Figuren im Text.

Berlin 1893.

Verlag von August Hirschwald

NW. Unter den Linden 68.




Herrn Geheimen Medicinal-Rath

# Professor Dr. Rudolf Virchow

seinem hochverehrten Lehrer

als ein Zeichen der Dankbarkeit

gewidmet.






# Einleitung.

Plinius der Jüngere sagte einst: „In minimis tota latet natura“ und dieser Ausspruch hat sich nirgends so bewahrheitet, als in der biologischen Wissenschaft, obwohl die Vorstellung, was man unter dem Kleinsten zu verstehen habe, sich sehr verändert hat. Als Robert Hooke im Jahre 1667[1]) zuerst die „Zelle“ beschrieb, da meinte er damit Hohlräume im Kork, also Gebilde, die man heutzutage mit einigermaassen guten Lupen wahrnimmt, und er beschrieb sie auch nicht, um damit eine neue Entdeckung in die Oeffentlichkeit zu führen, sondern um zu zeigen, welch kleine Dinge man mit seinen neuen vorzüglichen Mikroskopen sehen könne. Die Zellräume des Korkes waren ihm also die kleinsten Dinge. Als die Trichinen entdeckt wurden, da sprach alle Welt von sehr kleinen Lebewesen, die in den Muskeln gefunden wurden und Manche zweifelten, ob so kleine Tiere im Stande seien, so grosse Störungen hervorzubringen. Jetzt wo wir als Urheber schwerer Erkrankungen Pflanzen und Tiere kennen gelernt haben, die gegen die kleinsten Zellen betrachtet, noch klein genannt werden müssen, da sprechen wir von den Trichinen als von grossen, mächtigen Wesen, die längst aus dem Kreis der minimarum rerum herausgedrängt wurden. Heutzutage, wo nicht nur jeder Forscher, sondern ein grosser Teil der Aerzte und sogar mancher Laie im Besitz vorzüglicher Mikroskope mit den stärksten Vergrösserungen sich befindet, da ist es kaum noch verständlich, dass Virchow, der heute noch in voller geistiger Kraft unter uns lebt und wirkt, in seiner Jugend vor kaum 45 Jahren, die schwersten Kämpfe für den Gebrauch des Mikroskops in der medicinischen Wissenschaft durchzufechten hatte, dass es nötig war, grosse Artikel zu schreiben,[2]) um den Satz zu verteidigen:

1) Micrographia or some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses. London 1667.

2) Ueber die Reform der pathologischen und therapeutischen Anschauungen durch die mikroskopischen Untersuchungen, Virchow's Archiv. Bd. I. S. 207. 1847

„Es ist nothwendig, dass unsere Anschauungen um ebensoviel vorrücken, als sich unsere Sehfähigkeit durch das Mikroskop erweitert hat: die gesammte Medicin muss den natürlichen Vorgängen mindestens um 300 mal näher treten“.

Die Zelle wurde entdeckt und in ihr der Kern und das Kernkörperchen, und man glaubte hiermit an der Grenze biologischer Einheiten angelangt zu sein. Seitdem ist aber eine ganze Schaar viel kleinerer Dinge nicht nur gesehen und beschrieben, sondern auch in ihrer Bedeutung erkannt worden. Wir wissen, dass die Zelle, die einst als minima res galt, ein höchst complicirter Apparat ist, in dem sich eine Fülle von Lebenserscheinungen abspielen, wir kennen ausser einer tädigen Substanz, die im Kern enthalten ist, feine Körner, die bestimmte sehr complicirte Functionen verrichten, die sich verändern, gesondert erkranken, sich teilen und vermehren können. Wir haben erst in den letzten Jahren einen Bestandteil der Zellen kennen gelernt, die Attractionskörperchen, die alles bisher Bekannte an Kleinheit übertreffen, denn mit den stärksten Vergrösserungen betrachtet, erscheinen sie immer noch als kleinste punktförmige Gebilde; und doch müssen wir ihnen einen höchst complicirten Bau und eine Kraft zuschreiben, die kein anderer Teil der Zelle besitzt, denn sie sind im Stande, die fädigen und körnigen Bestandteile der Zellen in ganz bestimmte Anordnung zu bringen und schliesslich die Zelle zu zwingen, sich zu teilen und zwar in einer ganz bestimmten Weise mit stets demselben biologischen Resultate. Dass sie dabei etwa der Ausdruck eines rein passiven Mittelpunktes einer sonstwie geordneten Tätigkeit der übrigen Zellbestandteile wären, erscheint nach den gemachten Beobachtungen als vollständig ausgeschlossen. Das lässt uns erkennen, dass wir auch hier noch lange nicht an den Grenzen der biologischen Selbstständigkeit angelangt sind und wir rufen den Satz Strassburger's ins Gedächtniss zurück, der zwar selbstverständlich erscheint, aber durchaus nicht überall genügend bedacht wird:[1] „Das müsste doch ein merkwürdiger Zufall sein, wenn grade jetzt, bei der gegebenen Leistung unserer Instrumente, die unterste Grenze des Lebens erreicht worden wäre“.

Nun sind wir leider mit den Leistungen unserer Instrumente nahe an die theoretisch mögliche Grenze herangekommen und Helmholz[2]) hat uns den Grenzwall vor Augen geführt, den nicht die Mangelhaftigkeit unserer Technik, sondern die Natur des Lichtes und unsere Augenbildung als unübersteigliches Hinderniss aufgeworfen haben. Der Phantasie aber ist es gestattet, auch noch über diesen Wall hinaus zu schweifen in eine Welt, die so grossartig und gewaltig ist, wie die wahrnehmbare und

1) Das Protoplasma und die Reizbarkeit. Rectoratsrede zu Bonn. Jena 1891.
2) Poggendorff's Annalen. Jubelband. 1874. S. 557.

deren Spuren wir an der Grenze auf Schritt und Tritt begegnen. Manche Vorstellungen, die zunächst als solche Phantasiegebilde entstanden, haben später durch wichtige Entdeckungen eine unerwartete Bestätigung gefunden. Wir brauchen uns nur die Theorien Nägeli's über das Idioplasma[1]) ins Gedächtniss zurückzurufen und ihre Bestätigung durch die wunderbaren Entdeckungen bei dem Vorgang der Befruchtung durch Hertwig, Boveri, van Beneden und Andere. Schönere Triumphe als diese kann die Wissenschaft auf dem Gebiete der kleinsten Dinge nicht feiern.

Solche Resultate wirken verlockend und man folgt mit Begeisterung diesen Erfolgen, und sucht ihre Consequenzen auch für andere Fragen zu verwerten. Dabei muss man sich wohl bewusst bleiben, dass man stets an einem Abgrund von Theorien wandelt, dem man unzweifelhaft verfällt, wenn man den sicheren Boden der Tatsachen zu weit verlässt. Aber wie Gefahren den Mut stählen, so wollen wir auch versuchen, an diesem Rande eine Strecke weiter zu kommen, ohne den Grund der Tatsachen zu verlieren.

Diese Tatsachen aber finden sich auf dem weiten und fruchtbaren Gebiet der Zell- und Kernteilung, das von allen mikroskopischen Studien vielleicht das am besten begründete ist, da die Tatsachen an der Hand der lebenden Zelle gewonnen, die Reihenfolge der Bilder durch Vergleich mit der werdenden Veränderung geordnet wurde. Nirgends aber besteht eine solche Sicherheit der Uebergangsbilder, als bei den karyomitotischen Zellfiguren, ja ich möchte sagen, es ist das einzige Gebiet, auf dem Uebergangsbilder mehr als Theorien sind. Diese Zellteilungsvorgänge wurden nun bis vor wenigen Jahren fast anschliesslich an niederen Tieren mit grossen Zellen, oder durch Experimente an Warmblütern studirt, von menschlichem Material kannte man fast nur Geschwülste, Epidermis und Lymphdrüsen. Flemming hat einmal gesagt:[2]) „Denn obschon es Fachgenossen giebt, welche nicht eher einer Sache näher treten, als bis sie ihnen auch bei homo sapiens präsentirt wird, so sollte man dieser Richtung doch keinerlei Concessionen machen". In diesem Ausspruche liegt der richtige und sehr wichtige Sinn, dass niemand im Stande ist, diese feinen und complicirten Zellteilungsvorgänge an den kleinen Zellen der Menschen und der Warmblüter zu verstehen, wenn er sich nicht vorher an den grossen Zellen niederer Tiere vollständig orientirt hat. Ich sah aber, trotz dieses Ausspruches Flemmings, von vorne herein ein, dass man notwendig ausgedehnte Untersuchungen an homo sapiens selbst anstellen müsse, wenn man überhaupt weitergehende Schlüsse auf das pathologische Leben des Menschen ziehen

1) Mechanisch-physiologische Theorie der Abstammungslehre, München 1884.

2) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 20. S. 56, Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen.

wollte, ja ich bin geneigt, dieser Richtung recht grosse Concessionen zu machen.

Nachdem ich aber genügende Vorbildnng durch eingehendes Studium an niederen Tieren nnd durch zahlreiche Experimente erlangt hatte, war ich bemüht ein möglichst reiches und vielseitiges menschliches Material zusammenzubringen. Das geht natürlich nicht auf dem Leichentisch, obwohl durch einen meiner Schüler[1]) nachgewiesen wurde, dass beim Menschen die Mitosen in der Regel nicht ablanfen nach dem Tode, sondern allmälig durch Chromatolyse zu Grunde gehen, wobei sich die achromatische Spindel am längsten erhält. Ich war daher längere Zeit ständiger Besncher verschiedener chirurgischer Kliniken nnd Polikliniken, wo mir durch die Liebenswürdigkeit der Herren Chirurgen ein sehr reiches und vielseitiges Material, normales und pathologisches, zufloss. Ich bin in dieser Beziehung in erster Linie Herrn Prof. Küster (jetzt in Marburg) zu Dank verpflichtet, der nie müde wurde, bei meiner täglichen Anwesenheit in seinem Operationssaal mir reichlich frisches Gewebe zu spenden. Nicht minder aber verdanke ich den Herren von Bergmann, von Bardeleben, James Israël, Veit und vielen Andern ein reichliches und schönes Material. Allen diesen Herren spreche ich um so mehr meinen herzlichsten Dank aus, als ich wohl weiss, was es heisst, wenn immer Jemand bei der Operation zugegen ist, der Etwas haben will, und zwar nicht später, wenn die Zeit dazu da ist, sondern sogleich, sowie nur ein Stückchen vom Körper getrennt ist.

Zu besonderem Danke bin ich ferner meinem Vater verpflichtet, der mir einen Teil seines physikalischen Laboratoriums zur Verfügung stellte, um den grossen mikrophotograpischen Apparat aufzustellen, dessen Benutznng mir sonst kaum möglich gewesen wäre. Diesen Apparat selbst verdanke ich einem Stipendium der Gräfin Bose, wodurch allein ich in die Möglichkeit versetzt wurde, die ziemlich kostspielige Herstellung tadelloser Photogramme fertig zn stellen. Sowohl dem Andenken der edlen Stifterin, als auch dem Curatorium, das mich dieses Stipendiums für würdig erachtete, bin ich mit dankbarstem Gefühle ergeben.

Die Untersuchnngen nun, die ich so in der glücklichen Lage war, anstellen zu können, haben zu einer Reihe von Resultaten geführt, die z. T. eine Bestätigung jetzt herrschender Theorien bilden, z. T. dieselben erweitern oder modificiren, z. T. aber, wie ich glaube, auch zu nenen Anschauungen berechtigen. Für mich persönlich waren dieselben im höchsten Grade anregend und sie haben mir reichlichen geistigen Genuss gebracht. Nur ein bitteres Gefühl war dabei, nämlich, dass sie mich in einigen Punkten in einen Gegensatz zu Anschauungen meines hoch-

1) Hammer, Ueber das Verhalten von Kernteilungsfiguren in der menschlichen Leiche. I.-D. Berlin, 1891.

verehrten Chefs und Lehrers, Herrn Professor Virchow's, brachten, ich meine besonders einige Punkte der Specificität der Zellen und der Histogenese der Carcinome. Ich würde nicht gewagt haben, ihm, dem Begründer und Altmeister der Zellenlehren, diese Zeilen ehrfurchtsvoll und dankbaren Herzens zu überreichen, wenn er nicht selbst eine Entschuldigung dafür gefunden hätte in dem Satze: „Ich erkenne gern an, dass in manchen Richtungen, z. B. in der Kenntniss der karyokinetischen Vorgänge, so grosse Fortschritte gemacht sind, dass dadurch ganz neue Gesichtspunkte gewonnen wurden.“ [1]) Möge er die nachfolgenden Ausführungen mit Wohlwollen und Milde beurteilen.

Berlin. Weihnachten 1892.

1) Sein Archiv. Bd. 126. S. 8. Stand der Cellularpathologie.

# I.

# Specificität.

So lange man Zellen unter dem Mikroskop studirte, hat man sich der sogenannten Uebergangsbilder bedient, um aus der morphologischen Darstellung Schlüsse auf das Leben der Zellen ziehen zu können. Die Geschichte der Histologie hat gelehrt, dass durch diese Methode zahllose Irrtümer hervorgerufen wurden, deren Ausrottung viele Mühe und lange Zeit in Anspruch nahm. So entstand einst die Lehre von der Genese der Zellen aus dem amorphen Blastem, so diejenige von dem Bindegewebe als Matrix aller Neubildungen, von der Entstehung des Bindegewebes aus den Leukocyten u. s. w. Man kann kaum eine histologische Arbeit finden, in welcher dergleichen Schlüsse von dem Nebeneinander auf das Nacheinander nicht gezogen wären. Aus neuerer und neuester Zeit sind noch zahllose Arbeiten der Art entstanden, z. B. über die Entstehung der Tuberkelzellen aus Leberparenchymzellen,[1] der Lymphocyten aus Reticulumzellen,[2] der Zellen aus Fasern und in Intercellularlücken[3] und viele andere. Es soll hier nicht discutirt werden, wie weit die Schlüsse dieser Autoren richtig sind oder nicht, sondern ob dieselben überhaupt berechtigt sind. Kein Histologe wird sich die Schlüsse aus Uebergangsbildern nehmen lassen, da diese es sind, die seiner Wissenschaft Leben verleihen, aber es ist etwas dabei, was leicht befremdet, das sind die Ausdrücke, die sich in solchen Arbeiten immer wiederholen: „Man sieht, wie dies oder jenes wird“. Um einige Beispiele heraus zu greifen, so sagt Herm. Schmidt in Virchow's Archiv, Bd. 128. S. 75: „An einigen Zellen kann man den Uebergang in Fasern beob-

1) Baumgarten, experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Tuberculose. Zeitschrift f. klin. Med. 1886.

2) Ribbert, über Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. Ziegler's Beiträge. Bd. VI. 1889.

3) Grawitz und seine Schüler in Virchow's Archiv. Bd. 125, 127, 128, 129 und an anderen Orten.

achten, d. h. Verdichtung des Protoplasmas, Längerwerden des Zellenleibes unter gleichzeitiger Schrumpfung des Kernes" u. s. w. Grawitz sagt in Virchow's Archiv, Bd. 127. S. 103: „An solchen Grenzen zwischen erweichendem Gewebe und flüssigem Eiter lässt sich der Uebergang massenhafter, oft kaum mit Leukocyten vermischter Gewebszellen in den Eiter nachweisen; die zerfallenden Gewebszellen werden dabei meist mehrkernig u. s. w." Das sind zwei Beispiele für viele, die ich gerade aufschlage, und es liegt das auch vielleicht nur in der Ausdrucksweise, die man milder beurteilen wird, wenn man aus der Darstellung deutlich ersieht, dass es sich hier nicht um Beobachtungen, sondern um hineingelegte Gedanken des Autors und Schlüsse handelt, die erst aus den Beobachtungen gezogen wurden. Solche Schlüsse aber haben an und für sich durchaus nichts Beweisendes. Sie können mehr oder weniger wahrscheinlich gemacht werden, so dass sie im günstigsten Falle zu einer gewissen Anerkennung gelangen und diese sich einige Jahre erhält, bis sie von anderen glaubwürdigeren Schlüssen abgelöst werden. Es haben also nur die tatsächlichen Beobachtungen etwas Bindendes für die Wissenschaft, alle Folgerungen und vor Allem die sogenannten Uebergangsbilder müssen jedoch Bedenken erregen, und sie sind in der Tat durch die Geschichte der Histologie im höchsten Grade discreditirt worden.

Auf dem Studium solcher Uebergangsbilder nun beruht die Lehre von der Metaplasie der Zellen, diese Lehre, die lange Zeit hindurch gewisse Abschnitte der pathologischen Histologie beherrschte. Wenn man nun die Arbeiten über Metaplasie durchsieht, so kommt man leicht zu der Erkenntniss, dass von zwei ganz verschiedenen Dingen die Rede ist, einmal, dass sich eine Zellart in eine andere umwandeln könne und das andere Mal, dass eine Zellart sich veränderten Verhältnissen anpasse und dadurch verändert werde. Virchow hat diese in einem Aufsatz in the Journal of Pathology and Bacteriology Mai 1892 S. 637 über „Transformation and Descent" als eigentliche Metaplasie und histologische Accomodation (die Metatypie Recklinghausens) unterschieden. Während nun in den älteren Arbeiten das Wort Metaplasie immer in dem ersteren Sinne angewandt wurde, so finden wir es in den neueren Arbeiten meist in dem Sinne der histologischen Accomodation.[1])

Die Lehrbücher geben verhältnissmässig wenig Aufschluss darüber. Bei Cohnheim findet sich nichts Wesentliches über Metaplasie, Birch-Hirchfeld berührt sie nur ganz vorübergehend[2]) und auch Klebs[3]) erwähnt sie nur nebenbei. Nur Ziegler widmet ihr einen kurzen, aber

1) Vergl. Posner, Virchow's Archiv Bd. 118, S. 391. Schuchardt, Ueber das Wesen der Ocaena, Volkmann's Hefte No. 340, Moran, „des Transformation épithéliales", Thèse de Paris 1889 und viele Andere.

2) Bd. 1. S. 110.

3) Allgem. pathol. Morphologie, S. 451, 538, 771, 773.

doch eigenen Abschnitt.[1] Den Standpunkt der Cellularpathologie, die sich an vielen Stellen mit der Metaplasie beschäftigt, kann ich wohl als bekannt voraussetzen, und dass Virchow jetzt noch im Grossen und Ganzen an den damals geäusserten Anschauungen festhält, geht aus seiner eben (S. 7) citirten Schrift hervor.

Der geringe Raum, der nun der Metaplasie in den Lehrbüchern gegeben ist, gegenüber den ausserordentlich zahlreichen Arbeiten über denselben Gegenstand, ist sicherlich kein Zufall, sondern dieser Umstand liegt begründet in den Forschungsresultaten, die den Vorgang der Metaplasie immer unsicherer haben erscheinen lassen. Zuletzt ist diese Frage öffentlich discutirt worden auf dem internationalen Congress zu Berlin 1890[2]) im Anschluss an einen Vortrag von Bard über „la spécificité cellulaire et les faits anatomo-pathologiques sur lesquels elle s'appuie. Das Protokoll giebt darüber Folgendes (S. 98, 99): „Herr Ziegler: Es dürfte wohl die Mehrzahl der pathologischen Anatomen der Ansicht sein, dass die einzelnen Gewebsformationen bei ihrer Wucherung Gewebe anderer Art nicht zu bilden vermögen, dass Epithel niemals Bindegewebe und Bindegewebe niemals Epithel bilden kann und dass selbst die einzelnen Bindesubstanzgewebe nur Gewebe bestimmter Art bilden können. — Herr v. Recklinghausen giebt zu bedenken, dass doch Organisationen vorkommen, welche sich der Lehre von der scharf begrenzten Specificität nicht fügen, entsprechend den von Kölliker entwickelten Gesichtspunkten, namentlich die Bindegewebsbildungen aus Epithelzellen 1. in den Lungenalveolen bei chronischer Pneumonie, 2. in den Bindegewebsringen, welche zwischen der Bowman'schen Kapsel und den Glomeruli zu Stande kommen. Frage ist, wo die Grenze der Specificität der Zellen und Gewebe zu ziehen ist."

Daraus scheint mir nun zweierlei hervorzugehen, nämlich einmal, dass eine solche Einigkeit, wie sie von Ziegler angenommen wird, noch keineswegs existirt, so lange eine Autorität, wie v. Recklinghausen für eine ausgedehnte Zellmetaplasie eintritt; zweitens aber, dass die Frage nunmehr so liegt: giebt es im ausgewachsenen Körper überhaupt eine echte Metaplasie, oder ist Alles „histologische Anpassung"? Denn an den Tatsachen, dass sich Schleim- und Bindegewebe in Fettgewebe, Bindegewebe und Knorpel in Knochen, Flimmerepithel in Plattenepithel, das genau der äusseren Epidermis gleicht, umwandeln kann, ist nicht zu zweifeln. Fraglich ist nur, ob sich Bindegewebe in Epithel, wie Virchow sagt, oder Epithel in Bindegewebe, wie dies v. Recklinghausen annimmt, umwandeln kann. Uebrigens ist die Bemerkung Ziegler's doppelt schwerwiegend, da dieser Forscher bis vor kurzem noch die

---

1) Allgem. Pathol. S. 232, 7. Aufl.

2) Verhandlungen. Bd. II. 3. Abh. S. 92 u. 98.

Umwandlung von Leukocyten in Bindegewebe, also eine echte Metaplasie mit Eifer verteidigte und erst durch seine weiteren Studien dazu gelangte, eine Metaplasie überhaupt zu leugnen.

Die Ansichten, die man bisher über die Metaplasie hatte, sind, wie gesagt, durch das Studium sogenannter Uebergangsbilder gewonnen. Das hatte zweierlei Missliches. Einmal konnte man nicht sicher sein, ob die nebeneinander gefundenen Zellformen, wenn sie unter sich noch so ähnlich waren, wirklich in einander übergehen, also zusammengehörige Gebilde darstellen; zweitens aber sehe ich keine Möglichkeit durch Uebergangsbilder zu entscheiden, ob eine Zelle, die ihre Form verändert hat, auch ihre Art verändert hat, d. h. ob es sich um eine echte Metaplasie, oder nur um eine histologische Accomodation handelt. Wenn z. B. eine Trachealzelle nicht nur ihre Flimmerhaare verliert, sondern die Fähigkeit gewinnt zu verhornen und nun zum Verwechseln ähnlich geworden ist einer Epidermiszelle, so liegt im Vergleich dieser Zellen keine Möglichkeit festzustellen, ob dieselbe nun wirklich eine Epidermiszelle geworden ist, oder ob sie nur ihre Form verändert hat. Wenn Flemming 1888[1]) mit einem gewissen Stolz sagen durfte: „Dank den neueren Arbeiten, und besonders denen Heidenhains und seiner Schüler, kann jeder geübte Histologe heute aus der Betrachtung einer einzelnen, gut fixirten Drüsenepithelzelle fast in jedem Falle entscheiden, welcher Drüse sie angehört hat", so kann man dies von den meisten anderen Zellen noch nicht sagen, besonders, wenn man die Veränderungen der Zellen durch pathologische Processe in und um dieselben mit berücksichtigt. Denn wir beurteilen die Art einer Zelle vorzugsweise nach der Form ihres Kerns und ihres Protoplasmas. Virchow hat in seiner Cellularpathologie[2]) darauf hingewiesen, dass die Kerne vielfach unter einander eine grosse Aehnlichkeit aufweisen, während die Unterscheidungsmerkmale vorzugsweise im Protoplasma, d. h. in der Form desselben liegen. Und gerade die Form des Zellleibes ist es, die sich unter pathologischen Verhältnissen, also gerade da, wo eine Metaplasie, wenn überhaupt, am ehesten zu erwarten ist, am leichtesten ändert.

Es musste also nach anderen Mitteln, als der einfachen Betrachtung von Uebergangsbildern gesucht werden. Von dieser Absicht ging ich aus, als ich vor einer Reihe von Jahren an das Studium der Zellteilungen heranging. Dieses musste gegenüber der Betrachtung ruhender Zellen verschiedene Vorzüge haben. Einer derselben liegt darin begründet, dass die Zellen bei der Karyokinese bestrebt sind, die Kugelform anzunehmen. Es ist das ein Vorgang, auf den Flemming schon lange[3]) hingewiesen

---

1) Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt. S. 287.

2) 4. Aufl. S. 10.

3) Kern- u. Zellsubstanz. Leipzig 1882.

hat, der sich dann wieder besonders deutlich bei seiner Untersuchung über die Teilung der Pigmentzellen[1]) vorfand und auch von vielen anderen Autoren bestätigt wurde. Es handelt sich hier in der Tat um ein ganz allgemeingültiges Gesetz. Aehnlich, wie die Protozoen sich vor der Teilung encystiren, ziehen die Gewebszellen Fortsätze ein, bilden einzelne Organe zurück und erlangen dadurch eine schärfere Abgrenzung gegen ihre Umgebung. An allen menschlichen Organen lassen sich diese Verhältnisse sehr deutlich erkennen. So verlieren die Riffzellen der Epidermis bei der Teilung mehr oder weniger ihre Zacken, niemals findet man eine ausgebildete Flimmer- oder Becherzelle in Teilung, die Nierenepithelien lassen keinen Bürstensaum erkennen, die Bindegewebs- und Schleimzellen ziehen ihre Fortsätze zum Teil ein u. s. w. Allerdings wird bei den fixen Gewebszellen nur äusserst selten die absolute Kugelform erreicht, in einer gewissen Abhängigkeit bleiben dieselben immer von ihrer Umgebung, wie ja auch die Pigmentzellen beim Salamander dies nicht tun. Aber ein grosser Teil der histologischen Accomodation wird bei der Teilung ausgeschaltet und die Zelle nähert sich der idealen Form ihres Artcharakters, sie repräsentirt während der Teilung mehr die Art und weniger das Individuum. Das hat seinen Grund hauptsächlich darin, dass eine Zelle wahrscheinlich während der Teilung jede andere Function aufgiebt. Sie assimilirt weder, noch secernirt sie. Das ergiebt sich einmal aus dem Vergleich mit einzelligen Wesen,[2]) die nicht nur aufhören, Nahrung aufzunehmen, sondern auch noch vor der Teilung die vorhandenen Nahrungsballen und Nahrungsreste, sowie die Excretkörnchen ausstossen. Dann aber spricht dafür eine sehr interessante Beobachtung Martinotti's,[3]) dass diejenigen Nierenzellen, die in Teilung begriffen waren, bei Einspritzung von indigschwefelsaurem Natron sich nicht blau färbten, während diejenigen, die sich im sogenannten Ruhestadium befanden, die bekannte Heidenhain'sche Reaction zeigten. Weiter spricht dafür, dass die Grösse der Tochterzellen zusammen etwa die Grösse der Mutterzelle entspricht und endlich, dass bei Zellen mit morphologisch sichtbarer Secretion, diese während der Teilung ganz oder fast ganz nachlässt. Endlich sei auf das Verhalten der Ehrlich-Altmann'schen Granula während der Teilung hingewiesen. Wie ich an zahlreichen Präparaten gesehen habe, werden dieselben spärlicher und concentriren sich in der Peripherie der Zellkörper. In Carcinomzellen konnte ich sie in sich teilenden Zellen überhaupt so gut wie gar nicht mehr nachweisen und eine Plasma- oder Mastzelle sah ich niemals in

1) Arch. f. mikr. Anat. B. 35. S. 275. 1890.

2) Vergl. hierüber Bütschli, die Protozoen. Bd. 3. S. 1648 und an anderen Stellen.

3) Ueber Hyperplasie und Regeneration etc. Centralbl. f. path. Anat. Bd. I. S. 633.

Teilung. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Müller[1]), sowie Luigi und Raffaello Zoja.[2]) Die einzige Ausnahme bilden vielleicht die Lymphocyten, die unmittelbar bei vollendeter Teilung fast die Grösse der Mutterzellen haben.[3])

Während aber die verschiedenen Zellen im Ruhestadium sich mit den verschiedensten, ihre Form besonders gestaltenden Arbeiten beschäftigen, Milch, Schleim, Wasser u. s. w. secerniren oder resorbiren, oder Flimmerbewegungen ausführen, so vollbringen während der Teilung sämmtliche Zellen nur das Gleiche und es werden eine grosse Menge Fehlerquellen, die einen Vergleich stören könnten, ausgeschaltet.

Ein weiterer Vorteil liegt in der Bewegung der Zelle, die einen bestimmten genau bekannten Verlauf bei der Karyokinese nimmt. Dadurch werden alle die Merkmale, die die ruhende Zelle darbietet, auseinander gezogen, sie nehmen in jeder Phase bestimmte Formen an und es werden dadurch charakteristische Eigenschaften sichtbar, die wir an der ruhenden Zelle nicht wahrnehmen konnten, gerade wie eine Anzahl gleichgefärbter Tauben ihre Eigentümlichkeiten oft erst in der Verschiedenheit ihres Fluges erkennen lassen, so dass die geübten Taubenzüchter jedes einzelne Tier am Fluge erkennen können. Dabei hat man bei dem Zellteilungsprocess noch den Vorteil, dass man durch die Fixirungsmethoden jede einzelne Teilungsphase festhalten kann, gewissermaassen Momentaufnahmen eines in der Bewegung befindlichen Wesens, ähnlich dem Lichtbild eines laufenden Menschen, eines springenden Pferdes, oder fliegenden Vogels.

Als der karyokinetische Process zuerst durch Schneider[4]) entdeckt und dann durch zahlreiche Forscher, unter denen van Beneden, Eberth, Flemming, R. und O. Hertwig, Mayzel, Strassburger, Fol, Arnold und Andere obenan stehen, bis in seine Details studirt wurde, da lag es im Interesse der Sache, festzustellen, dass sich alle Zellen des Tier- und Pflanzenreiches nach demselben Schema teilen können, sowohl im normalen, wie im pathologischen Zustand, und diese Uebereinstimmung kann heutzutage als in glänzender Weise bestätigt betrachtet werden. Unterschiede, die sich innerhalb dieses Schemas fanden, wurden vielfach gesehen und beschrieben. Es ist bekannt, dass diejenigen Teile, welche die Farben besonders anziehen, ursprünglich als „Schleifen"

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 29.

2) Intorno ai Plastiduli fucsinofili. Memorie del R. Istituto Lombardo dei Scienze e Lettere. Vol. XVI. VII. della Serie III. Mailand 1891. Vergl. besonders die Fig. 29 u. 28 auf Taf. X.

3) Vergl. Flemming, die Zellvermehrung in den Lymphdrüsen und verwandten Organen etc. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24.

4) Unters. über Plathelminthen. Jahrb. d. oberhessischen Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde. 1873.

bezeichnet wurden. Als man dann fand, dass dieselben bei manchen Zellarten keine Schleifen darstellen, da wählte man nach Waldeyer's Vorgang den Ansdruck „Chromosomen".[1]) Besondere Formen der Karyokinese wnrden von Flemming[2]) in den Hoden von Salamandra maculata entdeckt nnd ausführlich als heterotypische und homöotysche Form beschrieben. Von demselben Autor wnrde schon 1885[3]) auf die Kleinheit der mitotischen Figuren der Leukocyten aufmerkam gemacht. Es hat dann Grawitz denselben Umstand 1890[4]) erwähnt und 1891[5]) demonstrirte ich den Untersohied zwischen Endothelzellen, Lymphoblasten und Epidermiszellen. Noch in demselben Jahre[6]) benutzte H. F. Müller, der unabhängig zu diesem Resultate gekommen war, die verschiedene Form der Mitosen zur Unterscheidung verschiedener Zellarten im Knochenmark. Meine weiter dahin gehenden Mitteilungen befinden sich in 2 Aufsätzen; „Karyokinese nnd Cellularpathologie"[7]) und „Ueber die Anaplasie der Geschwulstzellen nnd die asymmetrische Mitose".[8]) Die übrigeu Mitteilungen über vom Schema abweichende Mitosen, die sich in der Litteratnr zahlreich vorfinden, beziehen sich auf pathologische Formen.

In den eben citirten Arbeiten habe ich angegeben, dass man im Stande sei, innerhalb des bekannten Schemas der Mitose, Unterschiede zu erkennen, die an den einzelnen Zellarten immer wiederkehren und sich genau specialisiren lassen. Um diese Unterschiede zu studiren, bedarf es eines durchaus gleichmässig verarbeiteten Materials. Dasselbe muss in gleicher Weise fixirt, eingebettet und gefärbt sein. Dabei entstehen eine Reihe von Schwierigkeiten und Fehlerqnellen, die z. T. in der Technik, z. T. in den Objecten selbst liegen.

Um sich znnächst vor der Einseitigkeit zu schützen, die das Behandeln mit nur einer Methode mit sich bringt, bedarf es eines langen Stndinms sehr zahlreicher, verschiedenartiger und verschieden behandelter Objecte, dann lernt man allmälig nnterscheiden, was auf die Fixirnng, was anf die Färbung u. s. w. zu beziehen ist nnd man lernt die Kunstproducte von den echten Erscheinungen zu trennen. Jeder, der sich einmal mit diesen Dingen eingehender beschäftigt hat, wird wissen, dass es auch innerhalb derselben Methode sehr grosse Verschiedenheiten giebt.

1) Ueber Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 32. 1888.

2) Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 29. 1887.

3) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24.

4) Verh. d. intern. med. Congr. Bd. II. 3. Abt. S. 9.

5) Verh. der Anat. Ges. München 1891. S. 255.

6) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 48. S. 51.

7) Berl. klin. Wochenschr, 1891. No. 42.

8) Virchow's Archiv. Bd. 129. S. 436.

Wenn man aher seine Methode genau kennt, so findet man, dass gewisse Veränderungen nnr an ganz bestimmten Zellfiguren, dort aber mit einer gewissen Regelmässigkeit erzeugt werden und man kann dieselben so bis zu einem gewissen Grade und mit Vorsicht zur Unterscheidung verwerten. So findet z. B. am Schluss des Diasterstadiums der Gefässepithelien fast immer eine Verklumpung der Chromatinsubstanz statt, die bei anderen Zellen nicht in dem Maasse eintritt. Bei den Lymphocyten erscheinen nur selten die acchromatischen Spindeln, was sicher z. T. anf die Fixirung zu beziehen ist u. s. w. Welche Methode man wähle, ob Flemming'sche, Hermann'sche, Fol'sche Lösung, oder Suhlimat u. s. w. ist ziemlich gleichgültig, nur das muss man festhalten: Will man Zellfiguren mit einander vergleichen, so darf man nnr solche, die mit einer Methode behandelt sind, znm Vergleich heranziehen.

Die folgenden Angahen über die Formen der Mitosen beziehen sich sämmtlich auf menschliches Material; sie sind, wo dies nicht noch besonders erwähnt ist, unmittelbar während der Operation in concentrirter wässeriger Sublimatlösung fixirt. Ich habe diese Lösung, die sich für manches tierische Material nicht eignet, für das menschliche am besten gefunden, da sie schnell eindringt, nicht deformirt, auch die Zellsubstanz, nicht nur die Kerne gut fixirt und für die nachfolgende Färbung als Beize wirkt. Ich halte es daher auch nicht für nötig, das Sublimat nachher noch besonders durch Jod zu entfernen, oder auszuwaschen. Die wässerige Lösung ist sowohl der alkoholischen, als der in Kochsalzlösung vorzuziehen. Die beiden letzteren sind wesentlich stärker, als die rein wässerige und wirken daher zerstörend auf die Gewebe, anch fallen die Kochsalzkrystalle bei Alkoholbehandlung aus und es ist eine sehr sorgfältige Auswässerung notwendig, was dem Material nicht vorteilhaft und auch zeitraubend ist. Ich stelle die Lösung in der Weise hor, dass Sublimat im Ueberschnss in heissem, nicht destillirtem Wasser gelöst wird. Der Ueberschuss krystallisirt beim Erkalten aus und die Flüssigkeit in dunkler Flasche auf diesen Krystallen aufbewahrt, hält sich 14 Tage mindestens nnverändert. Bis dahin war stets die auf einmal angefertigte Quantität verbraucht. Die Stücke sind so gross zu wählen, dass sie längstens in einer Stunde durchtränkt sind. Kommt das Sublimat später in das Innere, so haben sich dort die Mitosen schon zu sehr verändert und manche Organteile, besonders glatte Muskulatur, werden bei längerem Verweilen in Sublimat ausserordentlich hart. Nach einer Stunde nehme ich die Stücke stets heraus und sie kommen dann je 24 Stnnden in Spiritus, Alkohol, Origanonöl, Xylol, Xylol-Paraffin, Paraffin.

Man hat dem Paraffin vielfach den Vorwurf gemacht, dass es zu sehr schrumpfend auf die Gewebe wirke und dass man zu leicht mitotische Figuren durchschneidet. Das erstere, das bei zartem tierischem

Gewebe häufig vorkommt, habe ich bei menschlichem Material und bei der obengenannten vorsichtigen Einbettungsmethode niemals einen störenden Grad erreichen sehen und glaube nicht, dass hierin wesentliche Fehlerquellen zu suchen sind. Was das Durchschneiden betrifft, so kann man sich einigermaassen dagegen schützen, indem man nicht zu dünne Schnitte macht. 7—10 μ sind vollkommen dünn genug, auch dickere in zellärmeren Geweben noch brauchbar. Selbst dann aber schneidet man noch manche Figur durch. Man geht jedoch bei der Beobachlung immer ganz sicher, wenn man nur solche Zellen in Betracht zieht, über und unter denen sich noch Zelllager befinden. Solche Zellen können unmöglich durchschnitten sein.

Als Färbemethode kam dünnes Böhmer'sches Haematoxylin zur Anwendung, in dem 24 Stunden gefärbt wurde. Die Schnitte waren mit Eiweissglycerin auf dem Objectträger geklebt und diese stehend in eine Wanne mit Farblösung gebracht, um Niederschläge zu vermeiden. Es ist für die Erscheinung der Chromosomen nicht gleichgültig, ob man dünne oder starke Lösung nimmt, ebensowenig, wie die Wahl des Farbstoffes gleichgültig ist. Je stärker der Farbstoff und je mehr man überfärbt, um so dicker erscheinen die Chromosomen. Recht klare Bilder erhält man oft an untertärbten Präparaten. Vergleiche sind auch hier wieder nur an Präparaten von möglichst gleicher Tinktion anzustellen. Die Nachfärbung geschah mit Eosin und auch hierbei erwies sich das dilatorische Verfahren als das zweckmässigste. Dünne Lösungen lange angewandt und lange entfärbt geben die besten Resultate in Bezug auf das Sichtbarwerden der Spindel und der Centrosomen. Auch hier ist eine zu starke Färbung schädlich und deshalb hat sich mir für diese Dinge, die an der Grenze des überhaupt Sichtbaren stehen, das Orange und Säurefuchsin für menschliches Material nicht bewährt, da dasselbe den Zellkörper zu intensiv färbt und die Details weniger differenzirt.

Die Einbettung erfolgte stets in Canadabalsam, wobei es mir allerdings bei einigen wenigen Präparaten unter mehreren Tausenden passirt ist, dass man ganz feine Details, z. B. Strahlungen an Attractionssphären in ruhenden Zellen, nach dem Hartwerden des Balsams nicht mehr mit gleicher Deutlichkeit sah, wie vorher. Im Uebrigen hatten sich die Präparate auch noch nach mehren Jahren tadellos erhalten.

Es sei noch gestattet, einiges über die Photogramme zu sagen. Dieselben sind, soweit sie die einzelnen Zellen betreffen (Fig. 1—76) unter ganz gleichen Bedingungen bei circa 600facher Vergrösserung angefertigt und sie erlauben daher einen unmittelbaren Vergleich unter einander. Der beigefügte Maassstab ist ein unter denselben Bedingungen aufgenommener Zeiss'scher Objectivmikrometer (1 mm in 100 Teile geteilt). Zur Anwendung kam die apochromatische 2,0 Immersion von Zeiss mit der Apectur 1,30, Tubusauszug 160, Projectionsokular 2,

Balglänge 50 ctm. Die Aufnahme erfolgte mit dem grossen Zeiss'schen photographischen Apparat, der erschütterungssicher auf Isolirpfeilern aufgestellt wurde. Als Lichtqnelle wurde das Auer'sche Gasglühlicht benutzt und bei enger Blende etwa 10 Minuten exponirt. Vor elektrischem, Circonglühlicht oder Sonnenlicht hat diese Beleuchtung, abgesehen von der leichten Handhabung und billigen Herstellung, den Vorteil, dass man bei der langen Expositionszeit die Nüancen viel besser abpassen kann, als bei sehr kurzer Exposition. Allerdings ist die erschütterungssichere Aufstellung dabei unumgänglich notwendig, da sonst die geringste Bewegung, besonders im Zimmer selbst, erhebliche Störungen verursacht. Es wurden nur Schleussner'sche Platten gebraucht, die durch ein Erythrosin-Ammoniak-Bad längstens 24 Stunden vor dem Gebrauch orthochromatisch gemacht waren. Der starke Lichtfilter von Zettnow, der fast nur grüne und gelbe Lichtstrahlen durchlässt und durch das Spectroskop daraufhin vorher zu prüfen ist, wurde verwandt, um die sich beim photographiren abschwächenden Gegensätze zwischen blau (dunkel) und rot (hell) zu verschärfen.

Man muss nun nicht von einem Photogramm erwarten, dass es die Gegenstände mit derselben Deutlichkeit wiedergiebt, wie eine Zeichnung. Sehr störend ist schon die geringe Tiefe der Bilder, wodurch immer nur ein Teil jeder Zelle klar eingestellt werden kann. Aber fast noch störender sind die unscharfen Figuren, die aus anderen Ebenen hindurchscheinen, die Zerstreuungskreise, welche als Flecken und Schatten die Klarheit der Bilder sehr beeinträchtigen. Wir sehen diese Erscheinung zwar auch im Mikroskop, aber wir sind gewöhnt, sie durch Gebrauch der Mikrometerschraube zu compensiren. Für diese Nachteile hat das Photogramm den Vorteil der grösseren Objectivität, aber nur der Kundige wird aus den Bildern etwas ersehen können, wer in diesen Dingen noch ungeübt ist, wird sich aus manchen Bildern schwer entnehmen können. Die Betrachtungsweise geschieht am Besten mit der Lupe, wobei aber von dem beim Druck unvermeidlichen Korn abgesehen werden muss. Dieses Korn verdeckt für die Lupenbetrachtung zahlreiche Details, die an den Originalen sichtbar sind, während es bei der Betrachtung mit blossem Auge nicht wesentlich stört.

Bei dem Vergleich der Zellteilungen untereinander ergaben sich zwei, meines Erachtens grosse Schwierigkeiten, deren Beseitigung die Beschaffung eines besonders ausgewählten Materials verlangte, was erst im Verlauf mehrerer Jahre möglich war. Die eine Schwierigkeit liegt in dem Umstand, dass im ausgewachsenen, normalen Körper nicht alle Zellarten Mitosen enthalten. Wo normaler Weise Mitosen vorhanden sind, kann es natürlich keine besondere Mühe machen, nachdem der Weg dazu einmal gegeben war, die Formen dieser Mitosen festzustellen. Es sind das jedoch nur verhältnissmässig wenige Zellarten: ich zähle

die Epithelien aller mit der Aussenwelt communicirenden Oberflächen, also in erster Linie die äussere Epidermis und die Cornea, die Schleimhäute der Atmungs-, Verdauungs-, Harn- und Geschlechtsorgane. Ferner die Haar- und Talgfollikel, die Lieberkühn'schen Krypten und die Epithelrecessus des Uterus, gewöhnlich als Drüsen bezeichnet, endlich die Drüsenausführungsgänge und in den meisten Fällen die Lymphfollikel. Es fehlen jedoch Mitosen in allen übrigen Geweben der Bindesubstanzreihe, der Muskeln, Nerven, Glia und vor Allem in allen echten Drüsen. Eine Sonderstellung nehmen die Hoden und die Milchdrüsen ein, von denen die letzteren ein periodisches Auftreten von Mitosen erkennen lassen.[1])

Was zunächst die Zellen der Bindesubstanzreihe betrifft, also besonders echtes Bindegewebe, Fettgewebe, Epithelien der Lymph- und Blutgefässe, Knorpel u. s. w., so wird von Manchen hier irrtümlich ein Stoffwechsel in der Weise vorausgesetzt, dass wie an der Epidermis fortwährend Zellen verschwinden und neugebildet werden. Es geht dies z. B. aus Schimmelbusch's Aeusserung hervor:[2]) „Wie die Zellen des gewöhnlichen Bindegewebes fortwährend absterben, um jungen Platz zu machen, ohne dass Zellleichen dafür das Zeichen abgeben, so u. s. w.“ Man vermisst jedoch Mitosen in diesen Geweben im normalen, ausgewachsenen Körper durchaus und kein morphologischer Befund spricht für ein Zugrundegehen und einen Ersatz der einmal vorhandenen zelligen Elemente durch Neubildung. Es müssen also solche Anschauungen und etwaige Schlüsse daraus für ganz unzulässig erklärt werden und ich glaube nicht, dass dieselben noch viele Anhänger besitzen.

Anders steht es mit den Drüsen. Da giebt es noch eine grosse Partei, die, besonders aus dem Vergleich mit niederen Tieren, der Ansicht ist, dass mit der Secretion Zellen vollständig zu Grunde gehen und neu aufgebaut werden müssen. Dieser Standpunkt ist auch neuerdings wieder in der Gewebelehre von Schiefferdecker und Kossel (Seite 40, 2. Bd.) vertreten worden. Die Befunde, die zu dieser Anschauung geführt haben, stammen sämmtlich aus der vorkaryokinetischen Zeit und stützen sich hauptsächlich auf die halbmondförmigen Zellen in den Speicheldrüsen, die auch Heidenhain[3]) zu dieser Ansicht bekehrten. Dass diese Vorstellung, wo sie auch jetzt noch auftritt, sich nicht auf den Befund von Mitosen beruft, geht aus der Arbeit Frenzel's[4]) hervor, der ausdrücklich erwähnt, nach Mitosen vergebens gesucht, aber häufig Doppelkerne beobachtet zu haben.

1) Ueber etwaige Regeneration der Knochen beim Menschen habe ich keine Untersuchungen angestellt.

2) Deutsche med. Wochenschr. No. 6. 5. Febr. 1891.

3) Vergl. in Hermann's Physiologie. Bd. 5. erster Teil.

4) Ueber nucleäre Kernhalbirung, Biol. Centralbl. No. 22. Bd. XI. S. 701.

Nach Mitosen sucht man in echten Drüsen, deren Zellen nur dem Secretionsgeschäft dienen, im Allgemeinen vergebens, so lange dieselben normal und nicht mehr in der Entwicklung begriffen sind. Recht charakteristisch sind in dieser Beziehnng die Drüsen des Fundus, Pylorus und Duodenums. Während man in den Ausführungsgängen stets zahlreiche Zellteilnngsfiguren findet, so fehlen sie in dem secretorischen Teil vollständig. Ein sehr bezeichnendes Beispiel ist auch die vielfach untersuchte Milchdrüse. Während der Entwicklung zur Schwangerschaftszeit wimmelt es darin von Mitosen. Dieselben werden gegen Schluss derselben immer seltener und hören während der Lactation so gut wie ganz auf. Schon Podwyssozki[1]) kam zu diesem Resultat und präcisirte seine Anschauungen besonders in den Fortschritten der Medicin 1886.[2]) Dann bestätigten dasselbe Coën[3]) und Bizzozero und Vasale in einer Reihe von Aufsätzen.[4]) Auch Steinhaus[5]) findet dasselbe für die Milchdrüsen, wenn sich der Vorgang nach seinen Angaben anch etwas complicirter gestaltet. Ganz besonders beweisend aber für die Erhaltnng der Zellen bei der Secretion sind die positiven Angaben Altmann's,[6]) der nachwies, dass die in den Secreten vorgefundenen Körper, die man immer für die abgestossenen Zellen hielt, nur kernlose Teile der secretorischen Zellen darstellen. Diesen im Grossen und Ganzen übereinstimmenden Resultaten gegenüber, fällt die Angabe Gaules,[7]) der im Pankreas eines Hundes einige wenige Mitosen fand, um so weniger ins Gewicht, als Nicolaides[8]) diesen Befund nicht wieder bestätigen konnte. Es ist damit ja natürlich nicht behauptet, dass bei der Secretion nicht auch einmal eine Zelle zu Grunde gehen könnte, die dann auf mitotischem Wege ersetzt wird. Ein solcher Vorgang ist aber nicht die Regel und durchaus als pathologisch zu betrachten.

Eine scheinbare Ausnahme bilden die Lieberkühn'schen Krypten, die Schleimhautrecessus am Uterus und die Talgfollikel der Haut. Die beiden ersteren sind jedoch schon durch ihren grob anatomischen Bau nicht als echte Drüsen gekennzeichnet. Sie lassen weder Ausführungsgang noch secretorischen Teil erkennen, wie das doch sonst alle echten

1) Ziegler's Beiträge. Bd. 1.

2) Die Gesetze der Regeneration in Drüsenepithelien unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

3) Beiträge zur normalen und path. Histologie der Milchdrüse, Ziegler's Beiträge. Bd. 2. 1887.

4) Virchow's Archiv. Bd. 110/ 1887. p. 155; Archivo per le Scienze mediche 1887. S. 195; Anat. Anzeiger. III. Jahrgang. 1888. No. 26. S. 781; Atti della R. Accademia delle scienze die Torino vol XXIV. 1888.

5) Arch. f. Anat. u. Physiolog. Phys. Abt. 1892. S. 54.

6) Die Elementarorganismen, Leipzig 1890.

7) Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt. 1882.

8) Vergl. in Ogata. Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abt. 1883.

Drüsen tun, sondern stellen sich als einfache Schleimhauttaschen dar. Dass nebenbei auch etwas von den Zellen dieser Recessus secernirt wird, beweist noch nicht ihre drüsige Natur, denn auch Oberflächenepithelien secerniren, ohne dass wir sie deshalb als Drüsen bezeichneten. In den Lieberkühn'schen Krypten finden sich die Mitosen vorzugsweise im Fundus, wo die Becherzellen fast ganz fehlen, und da an den zwischen den Krypten gelegenen Epithelzellen keine Mitosen vorkommen, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass der Fundus als Keimcentrum aufzufassen ist, von dem aus die Zellen allmälig an die Oberfläche gedrängt werden. Der Begriff der Secretion ist ursprünglich, wie die meisten anatomischen Begriffe, ein makroskopischer gewesen: die Drüse secernirte. Erst in der Neuzeit wurde der Begriff auf die einzelne Zelle übertragen und damit modificirt. Die Secretion ist eine Zelltätigkeit, das Absterben ist aber keine Zelltätigkeit, kann sich also nicht dem Begriff des Secernirens einfügen. Deshalb kann man auch die Talgfollikel nicht zu den Drüsen rechnen, da in ihnen eine Masse durch regressive Metamorphose untergegangener Zellen producirt wird. Man könnte mit demselben Rechte sagen, das Haar wird von dem Haarfollikel secernirt, denn principiell geschieht hier nichts anderes, als in den Talgfollikeln.

Bei denjenigen Geweben, in denen man stets Mitosen vorfindet, pflegt man von einer physiologischen Regeneration zu reden. In einem Aufsatz „über Zellteilung in der menschlichen Epidermis"[1]) habe ich nachzuweisen versucht, dass an der äusseren Haut die Mitosen auf einen pathologischen Process zurückzuführen sind, der sich jedoch permanent, so lange das Leben besteht, abspielt. Und ich glaube, dass man ganz allgemein in dem, was man gewöhnlich die physiologische Regeneration nennt, einen Kampf des Organismus gegen die Aussenwelt zu sehen hat. Damit stimmt vor Allem die Lokalisation der Gewebe mit dieser Regeneration. Sie alle stehen in directer Beziehung zur Aussenwelt, entweder sie begrenzen Oberflächen, oder sie dienen dazu Secrete aus dem Innern nach aussen zu befördern. Die einzige Ausnahme bilden die Lymphfollikel. Nun wandern fortwährend Lymphzellen sowohl durch die Schleimhäute, als auch durch die äussere Haut nach aussen und gehen hier zu Grunde.[2]) Es ist also nicht ausgeschlossen, dass hierdurch ein Mangel im Körper geschaffen wird, der auf die Lymphfollikel als Wucherungsreiz wirkt.[3])

1) Festschrift an R. Virchow. Berlin bei G. Reimer 1891.

2) Vergl. Colles. Ueber das Verhalten der Wanderzellen in geschichtetem Plattenepithel. Virchow's Arch. Bd. 86. S. 462. und Stöhr. Ueber Mandeln und Balgdrüsen. Virchow's Arch. Bd. 97. S. 211.

3) Während des Druckes dieser Arbeit kam mir die vorzügliche Untersuchung von Löwit (Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892) zu Gesicht. Ich finde darin eine Bestätigung dieser Anschauung.

Hierans lässt sich ersehen, dass die Fragestellung bisher eigentlich nicht eine ganz richtige war, obgleich das Resnltat anf dasselbe heranskommt. Man hat nicht zu fragen, welche Gewebe haben eine physiologische Regeneration, sondern: auf welche Gewebe übt die Aussenwelt einen zerstörenden Einfluss aus, so dass eine permanente Regeneration notwendig wird? Denn die pathologischen Verhältnisse zeigen, dass fast alle Gewebe regenerationsfähig sind, allerdings in verschiedenem Grade, die einen so wenig, dass das Resultat ein sehr mangelhaftes ist, z. B. das Centralnervensystem, die anderen so stark, dass sie sofort anf einen Eingriff mit Wucherung reagiren.

Will man also in den Geweben, in denen sich keine permanente Regeneration befindet, die Formen der Zellteilungen studiren, so muss man zu pathologischen Objecten greifen. Dabei entsteht aber der Verdacht, es könnten durch die pathologischen Zustände Trugbilder geschaffen werden, die einem physiologischen Zellteilungsprocess nicht entsprechen. Es mussten also wiederum zunächst verschiedene Processe der Entzündung, Hyperplasie und Regeneration an solchen Geweben studirt werden, die normaler Weise Mitosen enthalten, und wie weit diese dabei verändert werden. Was sich dabei an pathologischer Zellteilung vorfindet, habe ich in Virchow's Archiv Bd. 123. S. 356 besprochen, auch komme ich später noch darauf zurück. Hier genügt es anzuführen, dass aus diesen Untersuchungen hervorgeht, was auch schon Schwarz für die Epidermis betont hat,[1]) dass nämlich im Grossen und Ganzen die Formen der Mitosen nicht verändert werden, wenn auch im Einzelnen manche pathologische Abweichung vorkommt, die aber als solche dann zu erkennen ist und von der Betrachtung ausgeschlossen werden kann.

Das für unsere Untersuchung wichtige Resultat ist also, dass bei der Regeneration, der Hyperplasie und der entzündlichen Wucherung der Typus der Teilungsform erhalten bleibt. Wie im „normalen“ Gewebe, so sind auch bei diesen Veränderungen die Mitosen unter einander ausserordentlich gleich in Bezug auf Grösse, Form und Beschaffenheit ihrer Bestandteile, mit Ausnahme der wenigen, als pathologisch zu erkennenden Figuren. Am meisten gleicht dem „physiologischen“ Zustand die einfache Hyperplasie und die Regeneration. Bei den entzündlichen Wucherungen werden die Mitosen etwas grösser, voller und deutlicher. Die einzelnen Teile, besonders die achromatischen Figuren und die Centrosomen treten klarer hervor, man findet in den Präparaten verhältnissmässig mehr tadellos fixirte Mitosen, als im normalen Gewebe, aber eine wesentliche Veränderung im Charakter der Mitosen findet nicht dabei statt.

Daraus glaubte ich berechtigt zu sein, dasselbe auch für diejenigen

1) Zur Theorie der Kerntheilung. Virchow's Arch. Bd. 124. S. 488.

Gewebe anzunehmen, in denen „normaler“ Weise keine Mitosen vorhanden sind, nämlich, dass auch hier durch die pathologischen Zustände nichts geschaffen wird, was nicht als Charaktertypus der Zelle aufzufassen wäre, mit Ausnahme der als pathologisch erkannten verhältnissmässig seltenen Formen.

Die zweite Schwierigkeit, die sich bei der Untersuchung dieses Gegenstandes ergab, lag in der häufigen Unmöglichkeit zu bestimmen, welcher Gewebsart die beobachteten Zellteilungsfiguren angehörten. Ueberall, wo die Gewebe distinct von einander getrennt sind, also in sämmtlichen Epithelien und in den höher differencirten Bindesubstanzen hat das natürlich keine Schwierigkeit. Wohl aber in den Geweben, die, besonders unter pathologischen Bedingungen mit einander vermischt vorkommen. Das sind praktisch in erster Linie die Bindegewebs- und Epithelzellen der Lymphspalten und der Gefässe, zu denen sich dann noch die lymphoiden Zellen gesellen. Es gelingt jedoch auch diese Formen zu entwirren, wenn man geeignete pathologische Processe aufsucht, bei denen die betreffende Zellart gewissermaassen als Reinkultur geliefert wird.[1]) Solche Processe kommen hauptsächlich in den Lymphdrüsen vor. Bei der einfachen Hyperplasie derselben, oder auch in der normalen tätigen Lymphdrüse, findet man in den Flemming'schen Keimcentren fast nur Lymphoblasten resp. Lymphocyten. Bei der sogenannten grosszelligen Hyperplasie, die besonders bei Tuberkulose, aber auch ohne diese vorkommt, entsteht eine fast ausschliessliche Wucherung der Lymphendothelzellen. Bei der fibrösen Degeneration, den Indurationszuständen der Lymphdrüsen vermehrt sich fast nur das eigentliche Bindegewebe der Lymphdrüsen. Man kann also in diesen verschiedenen Zuständen das Verhalten dieser drei Zellarten isolirt studiren und die Formen der Mitosen kennen lernen, wenn man das geeignete Material aussucht.

Das auf die angedeutete Weise angestellte vergleichende Studium zahlreicher Mitosen aus allenmöglichen Geweben und unter den verschiedensten Verhältnissen ergiebt nun, dass sich typische Unterschiede finden, die bei den einzelnen Geweben, soweit die betreffenden Teile überhaupt deutlich sichtbar sind, mit grosser Regelmässigkeit wiederkehren, d. h. bei den einzelnen Gewebsarten finden sich individuelle Unterschiede der Karyokinese, die es bei genügender Uebung gestatten, die einzelnen Gewebsarten an der Form ihrer Mitose zu unterscheiden. Die Mitosen einzelner Zellarten, z. B. diejenigen der Gefässepithelien, der Epidermiszellen und der Lymphocyten sind so verschieden von einander, dass man sie fast auf den ersten Blick

1) Vergl. „Ein Beitrag zur Entstehung und Vermehrung der Leukocyten.“ Verhandl. der anat. Gesellsch. 1891. S. 255.

unterscheiden kann. Die Mitosen anderer Gewebe aber, und besonders solcher, die entwicklungsgeschichtlich nahe Beziehungen zu einander haben, z. B. die Epidermis-, Talgfollikel- und Haarbalgzellen haben so viel Aehnlichkeit miteinander, dass man sie erst nach längerem Studium unterscheiden lernt.

Auch giebt nicht immer jede erste beste mitotische Figur Aufschluss über den Artcharakter, da sowohl kleine physiologische individuelle Abweichungen bestehen mögen, als auch bei der Kleinheit der Objecte die Lage der Zelle und sonstige Zufälligkeiten, besonders auch allerhand Kunstprodukte, den Typus der Mitose verwischen können. Man muss also immer eine möglichst grosse Zahl von Mitosen betrachten, bevor man sich über den Artcharakter derselben ganz klar ist. Dazu kommt, dass die Kenntniss von den Zellen immer noch eine recht grobe ist im Vergleich zu den ausserordentlich complicirten Vorgängen, die sich darin abspielen. Wenn man z. B. die Centrosomen betrachtet und bedenkt, dass sie den Mittelpunkt für ganz typische und geordnete Bewegungen grösserer Zellteile abgeben, und man trotzdem nur ganz ausnahmsweise an diesen Gebilden noch Details wahrnehmen kann, dass sie vielmehr gewöhnlich an der Grenze des überhaupt Sichtbaren liegen, so sieht man ein, dass wir erst die ganz plumpen Bestandteile der Zellen einigermaassen kennen, während uns die wirklichen Details vollkommen verborgen sind. Daraus ergiebt sich, dass auch die aufzustellenden Unterschiede nur verhältnissmässig grobe Teile betreffen können und vielleicht nur äusserliche, manchmal sogar unwesentliche Vorgänge charakterisiren mögen, während uns der eigentliche Kernpunkt der Sache entgehen kann. Das darf uns aber nicht hindern, die wirklich wahrnehmbaren Unterschiede zu constatiren. Und diese beziehen sich niemals auf die einzelne Zelle, sondern sind immer die Resultate grosser Beobachtungsreihen. Es möge mir also niemand einen Vorwurf daraus machen, wenn in einem Gewebe sich einmal eine Mitose findet, die von dem von mir angegebenen Typus abweicht. Wenn z. B. Angaben über Form und Grösse der Chromosomen gemacht sind, so weiss ich sehr wohl, dass diese sowohl innerhalb derselben, als auch in den verschiedenen Phasen, ausserordentlich wechseln können, dass ihre Länge und Dicke sehr unconstant sein kann. Jedoch ergiebt sich aus der Beobachtung sehr zahlreicher Figuren ein Mittel, das auch mehr oder weniger häufig durch einzelne Individuen vertreten sein kann, und das zur Grundlage der nachfolgenden Einzelangaben diente. Solche natürliche Durchschnittsindividuen haben auch als Grundlage für die Photogramme gedient, wobei ich jede Parteilichkeit möglichst vermieden habe. Man sieht also daraus, dass auch die Photogramme nicht objectivere Zeugnisse für die Richtigkeit dieser Betrachtungen ablegen, als dies Zeichnungen tun würden. Ich habe sie auch nicht deshalb Zeichnungen vorgezogen, um damit eine grössere Glaub-

würdigkeit zu erzwingen, sondern lediglich, weil sie bei der Reprodnction weniger Veranlassung zu Fehlerqnellen geben.

Nachdem ich so glaube, mich einigermaassen vor unberechtigten Angriffen geschützt zu haben, gehe ich zu den Unterschieden der einzelnen Typen über. Diese Unterschiede erstrecken sich auf einzelne, mehrere oder alle Formbestandteile der Teilungsfigur, ferner auf die Dauer sowohl der einzelnen Phase, als der ganzen Teilung und auf eine Reihe verschiedener Eigenschaften der Kern- und Zellsubstanz.

## Grösse der Teilungsfigur.

Was die Grösse der Figuren betrifft, so vermeide ich es absichtlich, wie auch später bei den Chromosomen und den Centrosomen, zahlongemässe Angaben zu machen. Die Erfahrung lehrt, dass die Angaben grösserer Reihen von Messungen ermüdend wirken nnd doch zu keinem rechten Resultat führen. Bei den an und für sich schon kleinen Gebilden geben geringe Differenzen schon einen grossen Procentsatz der Gesammtgrösse und die Schwankungen des Volnmens lassen sich ans den Maassen der Flächen, die sich allein mit einiger Sicherheit bestimmen lassen, in keiner Weise erschliessen. Immerhin ist zn bemerken, dass die Zellen ein nnd derselben Gewebsart, von dem Moment an, wo sie in die Teilung eingetreten sind, viel weniger in der Grösse von einander differiren, als die ruhenden Zellen dies zu tun scheinen. Es liegt das wieder an dem oben schon angeführten Bestreben der Zellen, die Kugelform anzunehmen, wodurch Fehler im Taxiren des Volnmens der Zellen viel weniger leicht gemacht werden, als bei den oft vielgestalteten ruhenden Zellen. Nun sind junge Zellen, mit Ausnahme der Lymphocyten (s. oben), stets kleiner als alte Zellen. Wir sind aber, wenn die Zellen einmal in das Ruhestadium getreten sind, nicht mehr im Stande zu unterscheiden, ob eine Zelle jung oder nur klein geblieben ist, es sei denn, dass die Zellen gewisse Altersveränderungen besitzen, wie z. B. die Epidermiszellen in den Stacheln und Fibrillen.

Viel constanter, als die Grösse der Zellkörper, ist die Grösse der Kernteilungsfiguren innerhalb der einzelnen Gewebe nnd derselben Phasen. Dabei ist im Monasterstadinm noch besonders auf dio Systole und Diastole der Chromosomen zu achten. Unter diesem Namen ist von Flemming ein Auf- und Abschwanken der Chromosomen in der Anaphase kurz vor der Metakinese beschrieben worden.[1]) Wenn Flemming selbst für den Vorgang diese Bezeichnung auch aufgegeben hat, um keine Missverständnisse zu erzeugen, so scheint er mir für die Bezeichnung des morphologischen Znstandes doch recht bezeichnend. Bei der Systole flacht sich die Sternfigur ab und erscheint dadurch im Profil gesehen

1) Zellsubstanz, Kern- und Zelltheilung, Leipzig 1882. S. 212 u. 213.

kleiner, von oben gesehen grösser. In der Diastole breitet sich die Sternfigur wieder aus und sie erscheint nun umgekehrt im Profil gesehen grösser und von oben gesehen kleiner. Bei Vergleichen zweier Zellarten im Monasterstadium ist dieser Umstand zu beachten.

Die kleinsten Figuren nun sind diejenigen der Lymphoblasten und Lymphocyten. Man vergleiche die Figuren 5, 14, 23, 32, 44, 53, 62 mit den entsprechenden Figuren aus anderen Geweben und der Grössenunterschied wird sofort auffallen. Er betrifft vor Allem die chromatische Substanz. Die Zellconturen bei den Lymphoblasten sind so zart und durchsichtig, dass sie in den meisten Photogrammen nicht sichtbar sind. Diese Figuren, die sämmtlich Keimcentren von Lymphdrüsen entnommen sind, stimmen in allen Eigenschaften mit den neuerdings immer häufiger beschriebenen Mitosen von Lymphocyten im Blut oder in den Geweben überein. Es braucht wohl kaum noch erwähnt zu werden, dass die früher vielfach verbreitete Ansicht, die aus den Lymphdrüsen stammenden Zellen könnten sich im Blute nicht mehr vermehren, eine irrtümliche war. Flemming hatte diese Möglichkeit schon lange betont.[1]) Man konnte früher jedoch allerhand Einwendungen machen, besonders die, dass die betreffenden Mitosen nicht Lymphocyten, sondern anderen Wanderzellen oder Endothelzellen angehörten. Diese Einwände fallen jetzt vollkommen fort, wo man durch die Uebereinstimmung mit den Lymphoblasten die Zusammengehörigkeit dieser beiden Mitosenformen aufs deutlichste beweisen kann.[2]) Die Kleinheit der Lymphoblastmitosen beruht nicht etwa auf einer dichteren Structur der Figuren, sondern auf der Kleinheit seiner Elemente, die ausserordentlich zart und künstlichen Veränderungen sehr ausgesetzt sind. So sehen wir denn auch in keiner anderen Zellart so sehr die Gefahr der Verklumpung, bei der Fixirung, wie sie z. B. selbst im Monasterstadium (Fig. 23) hervortritt.

Von den hier abgebildeten Gewebsarten sind die nächstgrössten, diejenigen der Lieberkühn'schen Krypten (Fig. 7, 16, 25, 34, 46, 55, 64), darauf die der Haarfollikel (Fig. 4, 13, 22, 31, 43, 52, 61), dann die der Talgfollikel, (Fig. 2, 11, 20, 29, 41, 50, 59), darauf die Gefässepithelzellen (Fig. 6, 15, 24, 33, 45, 54, 63) und endlich als grösste die Zellen der Epidermis (1, 10, 19, 28, 40, 49, 58). Zwischen diese Extreme ordnen sich die übrigen Gewebe. Die Mitosen des Nieren- und Leberparenchyms stehen in der Grösse denjenigen der Lieberkühn'schen Krypten nahe, und diejenigen der mehrschichtigen Schleimhäute haben ungefähr die Grössenverhältnisse der Epidermiszellen. Die Mitosen der eigentlichen Bindegewebszellen sind etwas grösser als diejenigen der Lymphspalten- und Gefässepithelien, die ihrerseits wieder

1) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 37.
2) Vergl. Verhandl. der Anat. Ges. 1891. S. 255.

untereinander so ähnlich sind, dass man geneigt ist, sie für identisch zu halten.

Anf die Grössenverhältnisse der Mitosen unter pathologischen Bedingungen nnd besonders in Geschwülsten müssen wir noch später zurückkommen.

## Verhalten der achromatischen Figuren.

Ueber das Vorkommen der Centrosomen an sogenannten ruhenden Zellen beim Menschen habe ich im anat. Anzeiger[1]) berichtet. Sehr auffallend ist, dass man diese Gebilde immer nur in bestimmten Zellarten findet und zwar gerade bei den polynucleären Leucocyten, die, soviel man weiss, beim Menschen nicht in Mitose eintreten, nnd ferner bei Bindegewebszellen, an denen sie später, wenn die mitotische Figur voll entwickelt ist, so klein sind, dass man sie kaum noch zu sehen im Stande ist. In allen übrigen Zellen konnte ich Centrosomen erst wahrnehmen, wenn die Spindel deutlich entwickelt ist, das ist aber für die menschlichen Zellen nicht vor dem Monasterstadium und am deutlichsten in der Metakinese. Kein Gebilde in der Zelle ist so sehr von dem gerade vorhandenen pathologischen Process abhängig, wie die Centrosomen. Die Grössenunterschiede derselben sind daher auch bei ein und demselben Gewebe sehr erheblich. Indessen erreichen sie wirklich grössere Dimensionen, so dass man an ihnen noch Details wahrnehmen kann, nur bei den Epidermiszellen und ihren Derivaten. Bei den Endothelzellen sah ich sie nie über Punktgrösse hinausgehen. Selbst bei den stärksten Vergrösserungen blieben sie immer ein Punkt, was für ihre ausserordentliche Kleinheit spricht, und Details sind nicht an ihnen wahrzunehmen. Bei den Lymphoblasten konnte ich Centrosomen, wahrscheinlich wegen ihrer Kleinheit überhanpt nicht sehen, und in allen Drüsen nnd granulirten Zellen sind sie durch die Plasmagranulationen verdeckt, so dass man sie hier nnr manchmal in sehr dünnen Schnitten zu sehen bekommt, wenn die Zelle durchschnitten wurde. Sehr gross und dann oft deutlich semmelförmig werden die Centrosomen in Geschwulstzellen, besonders in Carcinomen. Sie liegen dann quer zur Axe der Spindel.

Zu den constantesten Gebilden gehören die Spindeln selbst. Wenn sie einmal aufgetreten sind, so stellen sie sich in denselben Geweben stets unter derselben Form dar und weichen selbst in den Geschwülsten nicht erheblich ab. Dagegen bestehen unter den verschiedenen Geweben sehr bedeutende Differenzen, besonders in der Steilheit der Spindel im Monasterstadium (Fig. 28—39). In den Epidermiszellen (Fig. 28) sind sie

1) 1893. S. 57.

am steilsten, die Winkel am spitzesten. Sie erinnern hier an die steilen Spindeln bei der Ausstossung der Richtungskörperchen an dem Eiern. Dem stehen am nächsten die Talgfollikelzellen (Fig. 29), während die Haarfollikelzellen (Fig. 31) eine wesentlich flachere Spindel zeigen. Am flachsten ist dieselbe jedoch bei den Gefässepithel- und Lymphzellen. Während sie aber bei den ersteren, trotz der Feinheit ihrer Fäden fast immer sichtbar sind (Fig. 33), vermisst man sie bei den Lymphoblasten meist (Fig. 32). Das hat seinen Grund einmal in der Kleinheit der Lymphzellen, dann aber weil die Spindel so flach ist, dass sie bei der Diastole fast vollständig durch die Chromosomen verdeckt ist, während sie in der Systole eben hervorragt. In dem der Fig. 32 zu Grunde liegenden Objecte war die Spindel noch sichtbar. Auf dem Photogramm kann man nur mit einigem guten Willen noch die flachen Dreiecke erkennen, die auf beiden Seiten die Figur abschliessen und sich fast so schwarz darstellen, wie die Chromosomen. Zuweilen findet man gebogene Spindeln wie in Fig. 37. Ich sah sie bisher in 3 Fällen: einmal in normaler Epidermis einmal in Molluscum contagiosum und mehrmals in dem Lippenkrebs, aus dem die Fig. 37 stammt. Ob es sich hier um ein Kunstproduct handelt, weiss ich nicht, die Figuren sind sonst tadellos fixirt. Immerhin ist die Erscheinung bei der sonstigen Constanz der Spindeln auffällig genug, ohne dass ich ihnen eine besondere Bedeutung beilegen möchte, da sie sich sowohl in normalen, wie in pathologischen Geweben zeigte. Ebenso wie die Centrosomen ist auch die Spindel in Zellen mit Granulationon und ohne deutlichen Teilungsraum (s. später) teilweise (Fig. 29) oder ganz (Fig. 34) verdeckt.

Die achromatischen Verbindungsfäden sind an menschlichen Zellen meist sehr fein und treten nicht immer deutlich in Erscheinung. Man sieht sie am klarsten da, wo ein deutlicher Teilungsraum vorhanden ist, also besonders bei den Epidermiszellen. Die Photographie ist nur selten im Stande sie deutlich wiederzugeben und was davon in den Originalen noch vorhanden war, ist durch das Korn beim Druck fast vollständig verschwunden. Sie sind bei den Epidermiszellen ziemlich stark, was besonders auffällt, da sie bei den nahe verwandten Zellen der Haar- und Talgfollikel sehr fein erscheinen. Wie fast alle achromatischen Bestandteile, so sind auch diese bei den Gefässepithelien sehr zart aber deutlich, bei den Lymphzellen jedoch fast nie sichtbar. Im Grossen und Ganzen ist jedoch mit ihnen zur Unterscheidung der einzelnen Zellarten nicht viel zu machen, was wohl auch ihrer geringen biologischen Bedeutung entspricht.

## Chromosomen.

Am schwierigsten zu beurteilen und doch mit der Spindel am wichtigsten für die Charakteristik der Zellen, sind die Chromosomen.

Dio Schwierigkeit liegt in dem fortwährenden Wechsel ihrer Länge und Dicke während der Teilung. Trotzdem nun sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Zellarten äusserst charakteristisch, wenn man immer dieselben Phasen mit einander vergleicht. Am deutlichsten tritt dieser Unterschied im Monasterstadium hervor (Fig. 10—25). Die längsten Chromosomen findet man bei den Gefässepithelzellen, wenn der Monaster fertig entwickelt ist (Fig. 24), während kurz vorher (Fig. 15) die Chromosomen noch ziemlich kurz sind. Sie bilden gewöhnlich sehr scharf gezeichnete Sterne und zeigen in diesem Stadium keine Neigung zur Verklumpung. Bis zum Monasterstadium nehmen die Chromosomen allmälig an Grösse zu, und die Figuren erscheinen bis zum Dispirem ausserordentlich distinct. Dann aber findet eine auffällige Contraction der chromatischen Figur statt (Fig. 63), wodurch sie sowohl klein, als auch undeutlich wird. Kurz vor dem Ruhestadium aber werden sie noch einmal lockerer, so dass man häufig die Korbstructur mit dem Polfeld deutlich zu sehen bekommt.

Die Epidermiszellen verhalten sich dagegen ganz anders. Schon früh (Fig. 1) haben die Chromosomen die spätere Länge, die sie durch die ganze Zeit der Teilung ziemlich gleichmässig beibehalten. Sie sind in allen Stadien grösser, als diejenigen der Endothelzellen, mit Ausnahme des Monasterstadiums. Auch fehlt bei ihnen die deutliche Verkleinerung und Zusammenziehung im Dispisem (Fig. 58) und die schliessliche Auflockerung.[1] Sehr nahe den Epidermisformen stehen diejenigen der Talg- und Haarfollikel, nur dass erstere meist, letztere durchweg etwas kleiner sind. Alle diese Teilungsfiguren sind ebenfalls sehr klar und durchsichtig, wie diejenigen der Gefässepithelzellen, sie sehen aber durch die meist dickeren Chromosomen kräftiger und gedrungener aus. Bei den Lieberkühn'schen Krypten sind die Chromosomen äusserst dünn, noch dünner, als bei den Lymphohlasten, aber lang und schlank (Fig. 25). Sie haben meist eine Neigung zu verklumpen, was in fast allen Stadien, mit Ausnahme des Monasters hervortritt, so dass man in der Anaphase selten noch deutliche Figuren zu sehen bekommt. Am kürzesten sind die Chromosomen der Lymphohlasten. An ihnen nahm ich eine Eigenschaft wahr, die ich sonst nirgends bemerkte. Sie haben die Neigung an ihren Enden kolbige Anschwellungen zu bilden. Es ist wohl nicht zweifelhaft, dass es sich hier um ein Kunstproduct handelt, welches aber nur an dieser einen Zellart auftritt, dort aber bei den verschiedensten

1) Durch ein Versehen wurde in der Festschrift für Virchow (October 1891, Ueber Zelltheilung in der menschlichen Epidermis, S. 5) in Bezug auf die Chromosomen an Stelle der Eigenschaften der Epidermiszellen diejenigen der Gefässepithelzellen eingetragen. Dem aufmerksamen Leser wird es nicht entgangen sein, dass die Beschreibung mit den Figuren nicht übereinstimmte, und es ist daher wichtig, diesen Irrtum hier zu redressiren.

Behandlungsmethoden. Die Erscheinung zeigt sich nicht an allen Figuren sondern nur bei einzelnen. Die Chromosomen bleiben etwa von gleicher Grösse nnd Stärke bis zum Monasterstadium nnd verändern auch ihre Länge bis dahin nicht wesentlich. In der Metakinese werden sie sehr kurz, um in der Anaphase wieder so an Grösse zuzunehmen, dass jede der Tochtersterne die Grösse des Muttersterns hat. Es beruht das auf dem oben schon erwähnten Umstande, dass die Lymphocyten vielleicht auch während ihrer Teilung im Stande sind Nahrung zu assimiliren. Die beiden Tochtersterne rücken oft so erheblich auseinander, dass man sie zuweilon kaum noch als zu einem Element gehörig erkennen kann. Es ist aber auch nirgends die Gefahr grösser, einen Stern durch die Schnittführung abzutrennen, ohne dass man es nachweisen kann, als gerade bei den Lymphoblasten (Fig. 53).

Was die Zahl der Chromosomen betrifft, so lässt sich beim Menschen nichts mit Sicherheit darüber aussagen. Es ist daher auch nicht möglich zu sagen, ob die verschiedenen Gewebe eino verschiedene Zahl von Chromosomen haben. So wichtig gerade dieser Punkt wäre, so habe ich doch bisher keine Methode finden können, die zu einem sicheren Resultate geführt hätte, was man begreiflich finden wird, wenn man versucht die 24 Chromosomen bei den viel grösseren Elementen von Salamandra maculata zu zählen. Was hier schon sehr schwer und nur unter günstigen Bedingungen gelingt, ist bei den kleinen chromosomenreichen Zellen des Menschen ganz unmöglich, wenigstens bei den bekannten Methoden. Sicher ist die Zahl höher als 24. Ich habe jedoch den Eindruck als wenn die Zahl grösser bei den Epidermiszellen als bei den Gefässepithelien wäre, mache aber diese Angabe nur mit aller Zurückhaltung.

## Teilungsraum.

Der Teilungsraum ist bekanntlich eine in ihrer Deutung noch umstrittene Erscheinung. Pfitzner[1]) ist der Ansicht, dass dieser Raum das Achromatin des Kerns darstellt, und dass also der Kern während der Teilung stets ein in sich abgeschlossener Körper bleibe. Er kam zu dieser Ueberzeuguug durch Behandlung der Objecte mit $Na_2SO_4$, das seiner Ansicht nach das Achromatin färbt, während Haematoxylin später diese Wirkung wieder aufheben sollto und nur die chromatische Substanz dadurch tingirt werde. Tangl[2]) wies nach, dass die Chromatinmasse durch $Na_2SO_4$ quelle und jene eigentümliche Figur bilde, die dann durch

1) Zur morphologischen Bedeutung des Zellkerns. Morphol. Jahrb. X.

2) Ueber das Verhältniss zwischen Zellkörper und Kern während der mitotischen Theilung. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 30.

die schrumpfende Einwirkung des Haematoxylins wieder zu ihrer normalen Form zurückgebracht werde. Keiner dieser Anschauungen schliesst sich Schwarz an.[1]) Er glaubt mit Pfitzner, dass der Kern seine isolirte Selbstständigkeit auch während der Teilung nicht aufgebe, dass der Teilungsraum aber ein Kunstproduct sei, welches durch Schrumpfung des Kerns zu Stande gebracht werde. Der Zellkern gehe niemals eine Verbindung mit dem Zellplasma ein und der ganze Teilungsvorgang spiele sich innerhalb der ursprünglichen Kerngrenzen ab. Dass diese Anschauung von der absoluten Selbstständigkeit des Kerns gegenüber der Zellsubstanz eine irrige ist, geht einmal aus allen neueren Entdeckungen über das Verhalten der Centrosomen hervor. Denn mögen dieselben nun primär dem Kern entstammen oder ein Teil des Zellkörpers sein, sie befinden sich zu einer gewissen Zeit im Cytoplasma, ausserhalb des Kerns und treten in engste Beziehung zur chromatischen Teilungsfigur durch Vermittlung der achromatischen Spindel.[2]) Es ist also hierdurch eine räumliche Vermengung der Kern- und Zellsubstanz sicher nachgewiesen. Die Objecte, die Schwarz vorlagen, nämlich menschliche Epidermis, müssen auch ganz ungeeignet erscheinen, eine solche Frage zu entscheiden. Ausserdem aber hat H. F. Müller[3]) das Eindringen von Zellgranula zwischen die Chromosomen nachgewiesen. Dass der Teilungsraum, wie ich ihn nennen möchte, mit der Kerngrenze identisch ist, halte ich daher für durchaus unwahrscheinlich. Es handelt sich um die Frage, ist der Teilungsraum lediglich ein Kunstproduct, oder liegen ihm morphologische Verhältnisse der Zelle zu Grunde und welche sind das? Dass derselbe nicht so, wie er sich an den fixirten Zellen darstellt, im Leben derselben besteht, ist wohl zweifellos. Dass er aber bei der einen Zellart mit grosser Regelmässigkeit auftritt und sich in anderer Form darstellt als bei anderen, oder auch an gewissen Zellarten ganz fehlen kann, das spricht für eine morphologische Grundlage desselben. Ich sehe nun dieselbe in den schon oben erwähnten Zellgranula, die während der Zellteilung (s. S. 10) spärlicher werden und sich in vielen Zellen an der Peripherie der Zellkörper zusammendrängen, während sie bei anderen den ganzen Zellraum ausfüllen und auch zwischen die Chromosomen eindringen (Müller).

Dadurch ist ein Unterschied gegeben, der sich ausserordentlich klar ausdrückt. Bei den Epidermis- und ihnen nahe stehenden Zellen, z. B. — den Haar- und Talgfollikeln sehen wir den Teilungsraum ganz scharf

---

1) Virchow's Arch. Bd. 124. S. 502.

2) Die Literatur ist neuerdings in O. Hertwig's Werk „Die Zelle und die Gewebe" S. 143—201 ausführlich angegeben und kann ich hier wohl darauf hinweisen.

3) Beitrag zur Kenntniss der Theilung der Leucocyten. Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. Bd. 29.

begrenzt, wie wenn er eine eigene Membran besässe (Fig. 10, 12, 22, 28, 31, 40, 41, 43, 49, 50, 51, 52, 61, 69, 70, 75). Innerhalb des Teilungsraumes liegt stets die ganze chromatische Figur, die Spindel und die Centrosomen, während man die Polstrahlung unter einzelnen günstigen Verhältnissen sich über den Teilungsraum hinaus erstrecken sieht. Der Teilungsraum ist übrigens auch hier niemals ganz leer, sondern er enthält immer eine sich mit Eosin und ähnlichen Farben schwach färbende Substanz, die aber homogener erscheint, als das übrige Cytoplasma. Bei einer grossen Reihe von Zellarten z. B. auch den Gefässepithelzellen und den Zellen der Lieberkühn'schen Krypten ist der Teilungsraum fast immer vorhanden, aber er ist von unregelmässiger Form und nicht scharf begrenzt. Man sieht die intensiver gefärbte und fein granulirte Randzone der Zelle gegen den Teilungsraum in Zacken, Vorsprüngen und Winkeln vorgeschoben, oder die Randzone wird allmälig lichter und homogener in der Umgebung der Kernteilungsfigur. Wieder in anderen Zellen fehlt der Teilungsraum ganz. Dahin gehören vor Allem die Lymphocyten und Lymphoblasten und es stimmt das einerseits mit Müller's Angabe überein (s. o.), dass bei Zellen, die diesen verwandt sind, die Granula zwischen die Chromosomen eindringen können, andernteils haben sie häufig ein so durchsichtiges Protoplasma, dass dadurch das Hervortreten eines besonderen Teilungsraumes ausgeschlossen erscheint.

## Zellteilung.

Die Einschnürung der Zelle nach erfolgter Kernteilung ist für die Unterscheidung der einzelnen Zellarten ziemlich uncharakteristisch. Sie geschieht entweder gleichzeitig von allen Seiten, oder von einer Seite stärker, als von der anderen und sie bietet dabei nichts Bemerkenswertes, was nicht aus den Beobachtungen bei niederen Tieren bekannt wäre. Nur bei den Lymphocyten vollzieht sich eine Besonderheit, die schon von Flemming (a. a. O.) beobachtet wurde. Diese Zellen teilen sich gewöhnlich schon sehr frühzeitig, wenn der Kern sich manchmal noch im Diasterstadium befindet. Dadurch gelangen die Tochterelemente zu einer frühen Selbstständigkeit, die vielleicht das hier so häufig beobachtete weite Auseinanderrücken der Teilungsfiguren erklärt. Ich glaube auch, dass dadurch die Zeit der Lymphocytenteilung wesentlich abgekürzt wird.

Unter pathologischen Bedingungen kommt häufig eine Verzögerung der Zellteilung vor, so dass dieselbe erst eintritt, wenn die Kerne schon in das vollkommene Ruhestadium getreten sind. Zuweilen kann die Zellteilung ganz ausbleiben und das geschieht ganz besonders häufig bei 3 und Mehrteilungen. Bei mehr als 4 Teilungen habe ich überhaupt

eine Zellteilung nicht mehr beobachtet, während 3 Teilungen mit eingeschnürtem Cytoplasma nicht selten sind. Dadurch erklärt sich eine Reihe von Zellen mit zwei und mehr Kernen und es kommt dann vor, dass solche Kerne sich nachher getrennt zur Teilung anschicken. Solche Vorgänge habe ich mit aller Sicherheit mehrmals beobachtet. Eine Zelle sah ich, in der 5 Kerne getrennt von einander in dem Monospirem-Stadium sich befanden. In den meisten Fällen aber deuten die Bilder darauf hin, dass vielkernige Zellen nicht durch getrennte Teilungsfiguren aus mehrkernigen entstehen, sondern durch pluripolare Mitose aus einem grossen Kern.

Die achromatischen Verbindungsfäden werden durch die Zellteilung zusammengeschnürt und bilden eine Spindel, die meist länger und spitzer ist als die echte Spindel, jedoch niemals ein Centrosom an ihrer Spitze erkennen lässt.

## Dauer des Verlaufs und Incubationszeit.

Von Anfang an ist man darauf aufmerksam gewesen, dass gewisse Phasen der Zellteilung häufiger vorkommen, als andere, und man hat daraus geschlossen, dass diese Phasen besonders langsam ablaufen müssten. So ist es bekannt, dass die Metakinese aller Zellarten sich viel seltener findet, als die übrigen Phasen und dass das Umschlagen der Chromosomen wahrscheinlich in sehr kurzer Zeit vor sich geht. Wenn man nun aber die Gewebe verschiedener Individuen und unter den verschiedensten Bedingungen (normal und pathologisch) untersucht, so findet man eine auffallend geringe Constanz in diesen Erscheinungen. Ausführliche Zählungen haben mir ergeben, dass bald die Prophasen, bald die Anaphasen in denselben Gewebsarten, nur von anderen Individuen, überwiegen. Ob hier nur individuelle Unterschiede, oder, was ich eher glaube, die Art und Stärke des pathologischen Processes von Einfluss ist, kann ich nicht mit Sicherheit entscheiden. Nur eine auffällige Constanz fand ich stets bei den Lieberkühn'schen Krypten. Hier waren die Prophasen und das Dispirem in grosser Zahl vorhanden, Metakinese und die übrigen Figuren der Anaphase dagegen überaus selten. In zahlreichen Praeparaten von den verschiedensten Individuen fanden sie sich nur vereinzelt. Das deutet darauf hin, dass auch hier Unterschiede zwischen den einzelnen Zellarten bestehen werden, dass dieselben aber durch pathologische Processe und dergleichen bis zur Unkenntlichkeit verwischt sein können.

In der Ablaufszeit der ganzen Zellteilung dagegen finden sich wohl zweifellos nicht unerhebliche Schwankungen zwischen den einzelnen Zellarten. So glaube ich, dass die Mitosen der Endothelzellen und des Bindegewebes schneller ablaufen, als diejenigen der Epidermis. Ich be-

obachtete mehrere Fälle von schlechter Granulationsbildung nach alter Phlegmone, mit atypischer Epidermiswucherung, wie sie Friedländer[1]) beschrieb. Dabei werden grosse Massen von Endothelzellen und verhältnissmässig schmale Züge von Epidermis gebildet, und selbst, wenn man annimmt, dass ein grosser Teil der Epidermis verhornt und abgestossen wird, so hat man doch den Eindruck, besonders da das Ganze in kurzer Zeit gebildet wird, während die Epidermis zu ihrer Verhornung immer längere Zeit braucht, dass viel grössere Massen von Endothelien, als von Epidermiszellen geliefert werden seien. Trotzdem nun überwiegen die Mitosen in der Epidermis diejenigen der Endothelzellen um ein Vielfaches. Sehr anffallend ist auch, dass immer in Bindegewebs- und Endothelwucherungen, die unter den Augen des Beobachters entstanden sind, z. B. Tuberkel der Mundschleimhaut weniger Mitosen enthalten sind, als das schnelle Wachstum und die vorhandenen Massen solcher Zellen vermuten liessen. Dasselbe gilt von schnell wachsenden Fibromen z. B. den Nasenpolypen.

Nun hängt aber die Zahl der zu beobachtenden Mitosen nicht allein von der Zeit ihres Ablaufes ab, sondern sie ist eine Funktion aus der Zeit des Ablaufes und der Ruhepause. Das Verhältniss dieser beiden Zeiten bestimmt die Zahl der in jedem Moment vorhandenen Mitosen. Das lässt sich am Besten graphisch darstellen. Angenommen in einem Gewebsterritorium, dessen Grösse durch die Abscisse dargestellt ist,

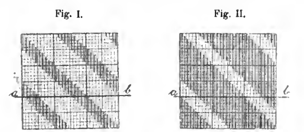


Fig. I. Fig. II.

laufen in einer gewissen Zeit eine Anzahl (in diesem Beispiel 68) Mitosen ab. Die Zeit, die dieselben brauchen, ist durch die Striche, die Ruhepause durch den freien Raum in der Richtung der Ordinate dargestellt. Nun werden zu irgend einer Zeit, welche durch die Lage der Linie a b bestimmt ist, durch Fixirung der weitere Ablauf der Mitosen unterbrochen, dann werden in Fall 1 (Fig. I.), wo sich die Zeit der Teilung zu der der Ruhe wie 1 : 2 verhält 8, dagegen in Fall 2, wo das Verhältniss 3 : 1 ist, 18, also mehr als das Doppelte, Mitosen zur Anschauung kommen, während doch im Ganzen,

1) Ueber Epithelwucherungen und Krebs. Strassburg 1877.

in der Raumzeit, im ersten Falle genau soviel neue Zellen entstanden sind, als im 2. Fall. Daraus geht also hervor, dass man aus der Zahl der beobachteten Mitosen nicht ohne Weiteres auf die Zahl der neugebildeten Zellen in der Zeiteinheit, oder auf die Zeitdauer des Ablaufs der Mitosen schliessen kann, sondern dass noch ein unkontrollirbarer Factor mit zu berücksichtigen ist, nämlich die Zeit der Ruhepause. Dieser Factor ist aber weder für die einzelnen Gewebe, noch überhaupt eine Constante, sondern wird durch alle möglichen Einflüsse verändert, während die Teilungszeit selbst für die einzelnen Zellarten constanter zu sein scheint, innerhalb gewisser Grenzen. Ich isolirte, um darüber Aufschluss zu erhalten in einer durch Vaseline fest verschlossenen feuchten Kammer ein zu den Ciliaten gehöriges Infusorium.[1]) Hier nahm nun allmälig die Nahrung und wohl auch der Sauerstoff ab, und damit wurde die Zwischenzeit zwischen zwei Teilungen immer länger, während die Teilungsdauer selbst sich nicht nachweisslich veränderte. Als ich dann eines dieser jungen Infusorien in eine neue feuchte Kammer brachte und auf den Grund derselben einige Sauerstoff liefernde Algen legte, wurde die Ruhepause wieder kürzer. Damit war die Möglichkeit einer Beeinflussung der Ruhepause durch die Nahrung gegeben. Dieselbe zeigt sich aber auch bei manchen pathologischen Processen z. B. der Epidermis. Wenn durch eine Sklerose der Cutis, wie sie sich bei Sklerodermie oder auch in gewissen Formen der Lepra findet, die Ernährung der Epidermis stark herabgesetzt ist, so vermindern sich in ihr die Zahl der Mitosen, ohne dass dieselben ganz fehlten. Auch dies lässt sich als eine Beeinflussung der Ruhepause durch die Ernährung auffassen. Jedoch mögen es auch andere Einflüsse sein, die auf die Ruhepause einwirken können. Dahin gehört wahrscheinlich ein anderes Phänomen, auf das ich früher[2]) schon hinwies. Es ist bekannt, dass wenn auf die Zellen irgend ein Wucherungsreiz einwirkt, dieselben nicht sofort in Mitose übergehen, sondern, dass bis dahin eine gewisse Zeit verstreicht, die ich (a. a. O.) die Incubationszeit nannte. Diese Zeit ist nun, wie es scheint bei den verschiedenen Gewebsarten (und auch wohl bei verschiedenen Tieren) nicht die gleiche. Sie schwankt zwischen 3 Stunden[3]) und 3 Tagen.[4]) Um am Menschen darüber vergleichende Studien zu machen, fehlte mir das geeignete Material, was natürlich sehr schwer zu erlangen ist. Aber einen Vergleich konnte ich doch anstellen. Wenn man einen kleinen Hautschnitt anlegt, so findet man nach 24 Stunden (und wahrscheinlich auch früher) eine wesentliche Vermehrung der Mitosen in der Epidermis,

1) Colpidium, Bütschli, die Protozoen. Bd. III. S. 1704.
2) Karyokinese und Cellularpathologie, Berl. klin. W. 1891. No. 42.
3) Garré: Chirurgische Beiträge von Bruns. IV. 1889.
4) v. Bügner: Regeneration der Nerven, Ziegler's Beiträge. Bd. 10. S. 321.

während sich in dieser Zeit im Bindegewebe nur eine Anhäufung von Wanderzellen nachweisen lässt. Erst am folgenden Tage oder noch später treten dann auch im Bindegewebe Mitosen auf. Die Incubationszeit des Bindegewebes ist also länger, als diejenige der Epidermis. Das stimmt mit allen Beobachtungen, die über Regeneration in der Hornhaut, Epidermis u. s. w. gemacht wurden, überein.

## Lage der Mitosen.

Es sind noch einige Besonderheiten zu erwähnen, die unter den vorigen Rubriken keinen Platz fanden. Dahin gehört zunächst der eigentümliche Process der Kernwanderung in der Zelle vor der Teilung. In allen deutlich bipolaren Zellen, also in den Cylinderzellen des Darms, auch in solchen vieler Geschwülste, in den Basalzellen mehrschichtiger Schleimhäute und auch der Epidermis rückt der Kern zu einer Zeit, in der er sich scheinbar noch in vollkommener Ruhe befindet, von der Basis nach dem distalen Ende der Zelle zu. Sehr deutlich ist diese Erscheinung an den Darmepithelien wahrnehmbar, da hier alle übrigen Kerne an der Basis liegen und nur die in Teilung begriffenen aus der Reihe heraus nach dem Lumen der Lieberkühn'schen Krypten zu vorgerückt sind (vergl. Fig. 7, 16, 25, 34). Erst nach vollendeter Zelltheilung rückt der Kern wieder nach der Basis zu. Dieser Vorgang wurde gleichzeitig von Reinke[1]) und von mir[2]) beschrieben und zwar von Reinke für die Zellen der Lieberkühn'schen Krypten, von mir für alle deutlich bipolaren Zellen. In der Epidermis und den mehrschichtigen Schleimhäuten spielt dieser Vorgang in sofern eine Rolle, als man dadurch die mitotische Figur niemals in dem von Drasch[3]) beschriebenen Fussstück der Zellen wahrnimmt, sondern immer in dem Kopfteil. Der Vorgang war übrigens schon früher am Centralnervensystem von Embryonen gesehen worden, nur hatte man nicht erkannt, dass es sich um eine Kernwanderung handelte.[4])

Eine andere Eigentümlichkeit mancher Zellen ist die, dass sie nur an bestimmten Stellen zur Teilung gelangen, so dass man von Keimcentren oder Keimschichten spricht. Diese sehr treffenden Ausdrücke wurden zuerst von Flemming eingeführt und haben sich allgemein bewährt. In der Epidermis und den mehrschichtigen Schleimhäuten z. B. finden sich die Mitosen fast ausschliesslich in der untersten Zell-

---

1) Untersuchungen über das Verhältniss der von Arnold beschriebenen Kernformen zur Mitose und Amitose, Dissertation Kiel 1891.

2) Zelltheilung in der Epidermis, Virchow's Festschrift 1891.

3) Sitzungsber. der k. Akademie in Wien, 1866. Bd. 93. Mai-Heft.

4) Vergl. Rauber, die Kerntheilungsfiguren im Medullarrohr der Wirbelthiere. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 26. 1886.

schicht, die dem Papillarkörper am nächsten liegt. Es kann nur als ein Irrtum bezeichnet werden, wenn Schütz[1]) angiebt, dass in der drittletzten Reihe und höher mehr Mitosen angetroffen würden, als in der untersten. Es ist das gerade das Gegenteil von dem wirklichen Tatbestande. Eine Epidermis, die in höheren Reihen mehr Mitosen zeigt als in der untersten Schicht, ist als pathologisch zu bezeichnen und es ist unverständlich, wie Schütz zu dieser durchaus unzutreffenden Behauptung den Zusatz machen kann, dass sie einer bekannten Tatsache entspreche. Als Gegensatz dazu lässt Schütz in den Carcinomen die Mitosen in den untersten Zellschichten liegen, was wiederum absolut unrichtig ist, denn gerade das Gegenteil findet statt und ist kürzlich noch richtig von Ströbe[2]) hervorgehohen worden, dass in Carcinomen die Mitosen ganz regellos verteilt sind. Dem ist allerdings so allgemein auch nicht zuzustimmen, denn in Carcinomen, die von geschichteten Epithelien ihren Ursprung nehmen, sind zuweilen die Keimschichten noch ebenso erhalten, wie in gutartigen Warzen und Pachydermien derselben Organe, nur dass diese Keimschicht etwas verbreitert ist. In anderen Carcinomen derselben Organe kommt dann auch eine regellose Verteilung der Mitosen vor, wie sie Ströbe beschreibt.

Dasselbe gilt von den Talgfollikeln, bei denen ebenfalls normaler Weise die Mitosen in der untersten Reihe liegen und auch bei Entzündungen und gutartigen Geschwülsten z. B. dem Molluscum contagiosum nicht wesentlich heraufrücken (vergl. Fig. 3, 12, 30, 42, 51, 60), wogegen in den Haarfollikeln die Keimschicht von vorne herein eine ziemlich breite ist und sich nicht an die unterste Zellreihe hält.

In den Lymphdrüsen sind die Keimcentren schon aus der vorkaryokinetischen Zeit durch His bekannt und dann durch Flemming (a. a. O.) genau beschrieben. Die Keimcentren, die schon unter physiologischen Bedingungen je nach der Tätigkeit der Lymphdrüsen grosse Schwankungen in ihrer Ausdehnung erkennen lassen, vergrössern sich unter pathologischen Bedingungen erheblich, und besonders die Mitosen, die schon in physiologischen Lymphdrüsen ausserhalb der Keimcentren vereinzelt gefunden werden, vermehren sich sehr bedeutend.

Bei den Bindesubstanzen finden sich ausgesprochene Keimcentren sonst nicht, jedoch ist es auffallend und von vielen Forschern bestätigt, dass bei Verletzungen die Regeneration nicht an den der Verletzung zunächst gelegenen Zellen vor sich geht, sondern an solchen, die einige Zelllagen von derselben entfernt sind. Die neugelieferten Zellen werden dann allmälig gegen den Defect vorgedrängt. In dem Granulationsgewebe kommen dagegen die Mitosen scheinbar ganz regellos vor. Wenn man

1) Mikroskopische Carcinombefunde. Frankfurt a. M, 1890. S. 14.

2) Ziegler's Beiträge. Bd. XI.

jedoch genau zusieht, so stehen sie fast stets in einer Beziehung zu den Gefässen, deren Epithelien sich zuerst vermehren und mehrschichtig werden, so dass Zellen von den Capillarwandzellen abgeleitet werden müssen, die gar nicht mehr an das Lumen der Gefässe heranreichen (z. B. Fig. 6, 24 und 45), sich aber durch die Uebereinstimmung ihrer Mitosen als von den Gefäss- oder Lymphspaltenepithelien horstammend dokumentiren. Danach stimme ich vollständig mit **Billroth** überein, der sagt[1]: „ich möchte a priori behaupten, dass das Granulationsgewebe seiner Hauptsache nach aus den Gefässwandzellen hervorgeht.“ Auch findet man wie **Flemming**[2]) für Salamanderlarven hervorhebt, bei Neubildungen von Gefässen die mitotischen Figuren nicht an der Spitze der jungen Gefässsprosse, sondern immer ein oder zwei Zellen davon entfernt.

---

Die Unterschiede zwischen den Mitosen der einzelnen Gewebsarten habe ich an verhältnissmässig wenig Arten beschrieben, einmal, weil eine Vollständigkeit noch nicht zu erzielen ist und dann weil die Anführung grösseren Materials ermüdend und verwirrend wirken müsste. Da man sich immer an verhältnissmässig grobe Teile der Zellen halten muss und uns die feinere Zusammensetzung, besonders an menschlichen Zellen fast ganz entgeht, so dreht sich die Beschreibung naturgemäss immer um die wenigen angeführten Punkte. Bei der Hineinziehung weiteren Materials würde die Uebersicht ganz verloren gehen, und ich will nur anführen, dass ich ausser den erwähnten Gewebsarten noch die Zellen des Nieren- und Leberparenchyms, der Speichel-, Schleim-, Schweiss-, Lab-, Pylorus- und Milchdrüsen, des gewöhnlichen Bindegewebes, des Corpus luteum, des Schleimgewebes, der glatten Muskulatur und der Knorpel beim Kinde studirt habe, und dass sich stets specielle Eigentümlichkeiten dieser Zellen in der Mitose nachweisen liessen, wenn dieselben auch nicht überall mit gleicher Deutlichkeit hervortreten. Die vorangehende Schilderung zusammen mit den Photogrammen wird, wie ich glaube ausreichen, um zu zeigen, was ich beweisen möchte, nämlich dass bemerkbare Unterschiede im Verlauf der Zellteilung der einzelnen Gewebsarten vorhanden sind.

Diese Unterschiede nun drücken sich auch scharf in Mischgeweben aus, so dass man die Formen der einzelnen Gewebsmitosen heraus erkennen kann, z. B. bei Endothelien, Bindegewebe, Leucocyten (also Granulationsgewebe) mit hineinwachsenden Epidermiszapfen, und überall besteht eine sehr auffällige Constanz dieser Formen.

---

1) Ueber die Einwirkungen lebender Pflanzen- und Thierzellen auf einander. Wien 1890. S. 25.

2) Arch. f. mikr. Anat. B. 35. S. 275. 1890.

Nirgends finden sich Uebergänge von einem Typus zum anderen, was um so bemerkenswerter ist, als solche Uebergänge an den ruhenden Zellen häufig angenommen wurden und nirgends den Uebergangsbildern so freier Spielraum gelassen wurde, als gerade in Mischgeweben. Es sind also diese Befunde ganz besonders geeignet, der Lehre von der Specificität der Zelle eine neue und gewichtige Stütze zu geben. Denn gerade hier, wo die Zelle befreit ist von zufälligen äusserlichen Beeinflussungen, wo die histologische Accommodation, eine äusserst variable Grösse, auf ein Minimum beschränkt ist, da fehlen diese Uebergänge vollständig. Es bleiben freilich noch viele Gewebe zu untersuchen übrig, so dass man vorläufig noch nicht in der Lage ist zu behaupten, eine echte Metaplasie komme nicht vor. Die Existenz derselben ist sehr unwahrscheinlich geworden, und man wird immer mehr zu der Ansicht gedrängt, dass nicht nur bei den Epithelien, von denen man schon früher eine solche Specificität mehr oder weniger annahm, dieselbe eine absolute ist, sondern dass auch bei den Bindesubstanzen die echte Metaplasie fehlt. Ganz unannehmbar aber scheint mir danach die Ansicht v. Recklinghausen's (a. a. O.), dass in den Lungen und den Nieren aus den Epithelien der Alveolen oder der Bowman'schen Kapsel Bindegewebe entstehen könnte, oder dass, wie Baumgarten sagt,[1]) die Drüsen- und Epithelzellen sich an der Bildung der Tuberkelzellen beteiligen, oder wie es Ribbert[2]) und Schmidt beschreiben[3]) aus Endothelzellen Lymphkörperchen entstehen. Ebenso unwahrscheinlich dürfte die Annahme geworden sein, dass sich aus Bindegewebszellen Epidermis, Drüsenzellen oder Schleimhautepithelien entwickeln. Der einfache Nachweis von Mitosen genügt nicht um zu zeigen, welches Gewebe zur Entstehung einer einheitlichen Zellneubildung beiträgt. Denn es ist ein allgemein gültiges Gesetz, dass sich Proliferationsreize niemals auf ein bestimmtes Gewebe beschränken, sondern sich unbekümmert um die verschiedenen Gewebsarten, über ein bestimmtes Raumgebiet ausdehnen. So finden sich bei den interstitiellen syphilitischen Processen in der Leber, ebenso wie dies Baumgarten von der Tuberkulose beschrieb (a. a. O.), neben den Mitosen im Bindegewebe und den Gefässepithelien, auch solche in den Leberzellen. Bei dem Lupus der Haut zeigte sich eine bedeutende Steigerung der Mitosen in der Epidermis, ohne dass man deshalb annehmen müsste, dass sich die Epidermiszellen an der Bildung des subepidermoidalen Tuberkels beteiligten. Die Formen der Mitosen müssen genau auseinander gehalten werden und dabei wird man niemals Uebergänge finden. Die Ueber-

1) Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Tuberculose. Zeitschrift f. kl. Med. 1885. 9. Bd. S. 93, 245. u. 1886. 10. Bd. S. 24.

2) Ueber Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. Ziegler's Beiträge. VI. 1889.

3) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 38. 1892. S. 524 ff.

gangsbilder der ruhenden Zellen aber, die durch äusserliche lokale Verhältnisse, durch momentane Veränderungen der Ernährung, durch Reize irgend welcher Art beeinflusst sein können, haben nach den Befunden der Specificität der Mitose nichts Beweisendes mehr und dürfen für den Vorgang einer echten Metaplasie nicht herangezogen werden.

Wir kommen also auf dem Wege der directen Beobachtung zu dem Satz, der von Bard[1]) auf Grund mehr theoretischer Betrachtungen aufgestellt wurde: omnis cellula e cellula ejusdem generis.

---

Wenn ich nun geneigt bin, auf Grund der vorerwähnten Untersuchungen eine echte Metaplasie zu leugnen, eine ausgedehnte histologische Accomodation dagegen anzunehmen, so könnte man leicht die Vorstellung gewinnen, als sei der Begriff der histologischen Accomodation an die Stelle der Metaplasie getreten, die Sache selbst aber sei dieselbe geblieben. Das ist nun natürlich nicht der Fall, wie man bei genauerem Zusehen sofort erkennen kann. Ich schalte alle die Uebergänge von Epithel zu Bindegewebe und umgekehrt zunächst als nicht möglich aus und befinde mich da wohl in Uebereinstimmung mit der grössten Zahl der Histologen. Dass Flimmerepithel sich in Plattenepithel umwandeln kann, oder das Epithel des Ductus pancreaticus bei der Ranula in Flimmerepithel, dass sich aus den Hodenkanälchen Cysten mit mehrfach geschichtetem Epithel und dergl. mehr entwickeln können, ist bekannt und als histologische Accomodation gedeutet worden. Es würde aber unrichtig sein, wollte man auf Grund dieser Befunde behaupten, das Plattenepithel in der Trachea oder auf Nasenpolypen sei nun wirklich Epidermis, oder das Flimmerepithel der Ranula sei identisch mit dem der Trachea. Es ist ja unzweifelhaft richtig, dass sich aus Bindegewebe Knochen oder Fettgewebe u. s. w. bilden kann, aber ich glaube mit Ziegler (a. a. O.), dass sich nicht jedes Bindegewebe in Knochen und nicht jedes in Fettgewebe umwandeln kann, sondern dass dies nur ganz bestimmte Arten von Bindegewebe können. Wenn sich z. B. das Schleimgewebe des Fötus in Fettgewebe verwandelt, das Schleimgewebe des Glaskörpers aber nicht, so ist das schon allein ein Zeichen, dass man es mit zwei verschiedenen Arten von Schleimgewebe zu thun hat. Dass Bindegewebe und Bindegewebe nicht überall dasselbe ist, geht eigentlich schon aus der gewöhnlichen Betrachtungsweise hervor, wenn man z. B. das Bindegewebe der Cutis mit dem des Ovarium vergleicht und die Mitosen zeigen auch hier erhebliche Unterschiede. Ja ich bin geneigt, anzunehmen, dass das Bindegewebe jedes Organes ein specifisches ist und zwar besonders auf Grund der Formen der Mitosen.

1) Arch. de Physiologie. 1886. Tm 7. Serie III. S. 406.

Mein Material reicht aber noch nicht aus, danach eine Classification der Bindegewebsformen vorzunehmen und das ist auch der Grund, weshalb ich verzichtet habe eine einzelne für das Bindegewebe charakteristische Mitosenreihe wiederzugeben. Die Vorstellung von der Einheitlichkeit des Bindegewebes stammt ja nicht sowohl von einer morphologischen Uebereinstimmung, sondern hauptsächlich von der Idee eines einheitlichen Bindegewebskeimes. Seit jedoch die Parablastlehre mehr und mehr Anhänger verloren hat und sich gezeigt hat, dass Bindegewebe an den verschiedensten Stellen des Embryos gebildet werden kann, da wird man sich leichter zu der Ansicht bekehren, dass Bindegewebe und Bindegewebe nicht überall identisch ist. Uebrigens widerspricht die Vorstellung von der Specificität der verschiedenen Bindegewebsarten ebensowenig der Theorie ihres einheitlichen Bindegewebskeimes, wie die Specificität der Epithelien der Vorstellung von einer einheitlichen Abstammung dieser widerspricht.

---

Wenn man nun eine solche Specificität der Zellen annimmt, so muss man sich auch eine Vorstellung darüber bilden, wie dieselbe zu Stande kommt, da doch alle Zellen einmal von derselben Zelle, der reifen befruchteten Eizelle abstammen. Es giebt darüber zwei Theorien, die eine besagt, dass die Zellen durch mechanische Verhältnisse in eine bestimmte Lage gebracht werden und dadurch ihr Charakter bestimmt wird, während die andere eine aus inneren Ursachen hervorgegangene Differenzirung annimmt. Die erste Anschauung aber nimmt eigentlich auch eine histologische Accomodation an, die aber dann zu einer dauernden vererblichen Eigenschaft der Zellen führt. Wieder andere Forscher, zu denen auch O. Hertwig sich in seinem Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte [1]) bekennt, nehmen eine vermittelnde Stellung ein, indem sie sowohl die Differenzirung durch histologische Accomodation in Folge von mechanischer Situationsänderung annehmen, als auch eine Differenzirung durch Arbeitsteilung.

Die Grundlage von der Selbständigkeit der einzelnen Gewebe ist schon auf Remak zurückzuführen. [2]) Die rein mechanische Theorie fand ihren Hauptvertreter in His, der in seinem bekannten Werke über unsere Körperform die mechanischen Einflüsse auf die Gestalt des Embryo in geistreicher und anschaulichster Weise auseinandersetzte. Aber ebensowenig, wie die schönen und interessanten Versuche Quincke's [3]) und Bütschli's [4]) zur Anerkennung einer rein mechanischen Auffassung

1) 3. Auflage 1890. S. 66—72.
2) Ueber die Entwickelung der Wirbeltiere.
3) Sitzungsber. der Akad. der Wissenschaften zu Berlin 1888. Bd. 34.
4) Untersuchungen über mikroskopische Schäume und das Protoplasma 1892.

der Protoplasmabewegung, wenigstens bei unserem heutigen Stande der Wissenschaften führen können,[1]) befriedigt auch eine rein mechanische Auffassung der Zelldifferenzirung.

Die zweite Anschauung von der physiologischen Arbeitsteilung und dadurch entstehende Differenzirung lag wohl sehr nahe, sie wurde aber meines Wissens zuerst praecise ausgesprochen von Bard.[2]) Bard's Aufsatz blieb jedoch ganz unbeachtet und wurde auch wenig bekannt. Er war es auch mir, als ich ganz ähnliche Anschauungen in einem Vortrag über Polymastie[3]) und in Virchow's Archiv[4]) entwickelte. Diese Vorstellungen sind für das Folgende so wichtig, dass ich etwas genauer darauf eingehen muss.

Wenn die Eizelle befruchtet ist und nun anfängt sich zu teilen, so kann zweierlei geschehen, entweder die Teilung ist eine gleiche oder eine ungleiche. Ist die Teilung eine gleiche, so sind die beiden ersten Furchungskugeln wohl unter sich gleich, aber nicht gleich der Mutterzelle. Das geht aus einer Reihe embryologischer Beobachtungen hervor. Roux[5]) wies bei Fröschen nach, dass nach Zerstörung der einen Furchungskugel ein Hemiembryo entsteht, der bei der späteren Entwickelung einen Ansatz zur Regeneration der anderen Hälfte macht. Van Beneden und Ch. Julin[6]) zeigten bei Ascidien, Kowalewsky[7]) bei Knochenfischen, dass die erste Eifurchung den Embryo in die rechte und linke Körperhälfte teilt. Driesch[8]) sah bei Echinodermen nach Zerstörung der einen Furchungskugel zwar einen vollständigen aber zwergenhaften Embryo entstehen, und Hertwig[9]) beobachtete, dass sich aus den Furchungskugeln bei Triton taeniatus und cristatus die vordere und hintere Hälfte, seltener der Bauch und die Brust des Embryo entwickelte. Aus allen diesen und noch anderen Beobachtungen, die unter sich den Streit über die Isotropie und Anisotropie des Eies angefacht haben, geht gemeinschaftlich hervor, dass jede Furchungskugel entweder einen Teil oder eine Zwergform bildet und nur beide zusammen den normalen Embryo ergeben. Es hat also eine wirkliche Arbeitsteilung stattgefunden. Denn wenn die Differenzirung nur darauf beruhte, dass die beiden

1) Vergl. darüber auch Verworn, die Bewegungen der lebendigen Substanz. Jena 1892.

2) La spécificité cellulaire et l'histogénèse chez l'embryon. Arch. de Physiol. 1886. Tm 7. S. III. p. 406.

3) Verhandlungen der Berl. anthropol. Gesellschaft. Sitzung vom 18. Mai 1889. S. 439.

4) Bd. 119. S. 315.

5) Virchow's Archiv. Bd. 114.

6) Arch. de Biol. 5. 1884.

7) Zeitschrift f. wiss. Zool. 1886.

8) Ebenda Bd. 53. 1891.

9) Aeltere und neuere Entwickelungs-Theorien. Berlin 1892.

Furchuugskugeln zusammen bleiben nnd deshalb jede nur einen Teil der Arbeit übernimmt, d. h. wenn es sich nm den ersteu Schritt einer histologischen Accomodation haudelte, so müsste jede der Furchungskngeln allein einen vollständigen und normaleu Embryo liefern. Dass dies ausnahmsweise vorkommen kaun, dass sich das Ei in zwei nicht nur uuter sich, soudern auch der Mutterzelle gleiche Zellen teileu kaun und dass anf diese Weise Zwillinge eutstehen können, ist von Virchow in seinem Aufsatz über Descendenz und Pathologie[1]) ausdrücklich anerkaunt worden.

Wenn bei der sog. aequaleu Eifurchung bereits eine primäre Differenziruug der ersten Furchungskugeln nachzuweisen ist, so ist das noch deutlicher bei der inaequalen Eifurchung.

Diese fiudet sich hekanntlich bei sehr vielen Tieren z. B. den Plathelminthen, den Orthonectiden und Dicyemiden, deu Nemathelminthen, den Rotatorien, den Anneliden u. s. w.[2]) Eiu sehr vorzügliches Beispiel ist auch die von Weismann genau untersuchte Entwicklung von Rhodites Rosae.[3]) Das eine Teilstück des Furchuugskerns wandert zum hinteren, das andere zum vorderen Eipol. Das hintere teilt sich zuerst und bildet das Blastoderm. Danu erst teilt sich das vordere und es entstehen die sogenannteu inneren Keimzellen, welche die Wand des Mitteldarms bilden und auch zum Mesoblasten hinzutreten. Geradezu klassisch ist der Vorgang bei den Dicyemiden und Orthonectiden. Die ersteu Furchungskugeln unterscheiden sich durch ihre Grösse. Die kleinere teilt sich daun zunächst allein weiter, so dass die grössere Zelle von den Nachkommen der kleineren umwachsen wird. Bei den Dicyemiden bleibt nun die grössere Zelle ungeteilt bis sie nach Ausbildung des Ektoderms in einzelne Bildungszellen zerfällt. Bei den Orthonectiden trennen sich von der grossen Zelle zwei andere ab, die zu Muskelfasern werden, während sie selhst bald darauf in einen Zellhaufen geteilt wird, der entweder zu Eiern oder zu Hodenzellen heranreift. Wie sich die Chromosomen bei einer solchen inaequalen Teilung verhalteu, ist, soviel ich weiss, bisher nnr in einem einzigeu Falle von Häcker[4]) studirt uud anf Taf. 24, Fig. 5 vou ihm abgebildet wordeu. Er schildert den Vorgang so, dass die Stammzelle sich iu die Urgenitalzelle (A) und die Urmesodermzelle (B) teilt. Die Chromosomeu in beideu sind gleich au Zahl (8), aber verschieden an Form und Verhalten gegen Farbstoffe. Die Azelle hat lange grosse nnd blassgefärbte, die Bzelle kurze, kleine

1) Sein Archiv Bd. 103.

2) Vergl. das Lehrbuch der vergl. Entwicklnngsgeschichte von Korschelt und Heider.

3) Beiträge znr Anat. und Embryol. Festgabe an Henle, Bonn, 1882. S. 80.

4) Die Kernteilnngsvorgänge bei der Mesoderm- und Entodermbildnng von Cyclops. Arch. f. mikr. Anat. B. 39. S. 556.

uud iuteusiv gefärbte Chromosomen. Diese Eigenschaften vererben diese Zelleu auf ihre Nachkommen. In solchen Fällen, in denen eine asymmetrische Teiluug vou vorue herein stattfindet, kaun von eiuer histologischen Accomodation nicht die Rede sein. Es muss ein in der Natur der Zelleu begründeter Vorgang zu dieser Differenzirung führen, bei der die Tochterzellen weder uuter sich, uoch der Mutterzelle gleich sind.

Aber auch bei den primär aequalen Teilungeu findet sehr häufig bald eiue deutliche inaequale Teiluug sämtlicher, die Furchungskugel zusammeusetzeuder Zellen statt, so dass im Blastulastadium die Zelleu des vegetativen Pols von deueu des animaleu Pols deutlich an ihrer Grösse und ihrem Gehalt an Dotterbestandteilen zu uuterscheideu sind. Es ist das wichtig, dass uicht blos in deu Fällen von primär iuaequaler Furchung, wo es meist zu einer epibolischeu Gastrula kommt, d. h. wo die vegetativen von den animalen Zellen umwachsen werden, sondern auch iu den Fällen vou primär aequaler Teiluug, bei deneu sich eine Iuvaginatiousgastrula bildet, die vegetativen von den auimaleu Zelleu schon vor der Eiustülpung differencirt siud. Es geht also die Differenzirung der Einstülpuug voraus, nicht ist umgekehrt die Differeuzirung die Folge der durch die Einstülpuug hervorgebrachteu Situatious- und Lebensveräuderuug. Das sieht man recht deutlich an der Amphioxusblastula, wie sie vou Hatschek, allerdiugs wohl schematisch, dargestellt ist, oder uoch klarer an dem sog. Amphiblastulastadium der Sycaudra raphanus.[1]) Zahlreiche andere Beispiele liegeu für dieselbe Tatsache vor uud es ist durchaus keine Veraulassung, bei den meroblastischeu Eiern, bei deneu diese Verhältnisse nicht so durchsichtig sind, wie bei deu holoblastischen, eine andere Erkläruug zu suchen.

Hier ist nun gleich iu deu Aufaugsstadien der Eifurchung ein Princip ausgesprochen, das sich durch die ganze embryologische Entwickluug verfolgen lässt. Auf jede inaequale Teilung folgt eiue Reihe von aequaleu Teiluugen, die den Zweck haben, die durch deu ersterea Vorgaug geschaffene Zellgruppe zu vergrösseru. Dadurch lassen sich in der Entwickluug eines Organes, oder einer Gruppe gleichwertiger Zelleu gewisse Abschuitte constatiren, die ich[2]) mit dem Namen der Generationsstadien belegt habe. Geuerationsstadien siud also iu dem Stammbaum einer Zellart immer diejenigen Stelleu, wo iuaequale Teiluugen stattfindeu, die zu einer neuen Zellgruppe, zur Bildung eines neueu Organes führen.

Jedes neue Geuerationsstadium ist begleitet oder bald gefolgt durch eine Aenderung der Wachstumsrichtung. Das sehen wir wiederum am

---

1) v. Belfours, Haudbuch der vergl. Embryologie, übersetzt von Vetter. Bd. 1. S. 136.

2) Virchow's Archiv. Bd. 119. S. 315.

deutlichsten bei den niedersten Tierformen, können dasselbe aber auch bei der Entwicklung der Wirbeltiere beobachten. Die Einstülpnng der vegetativen Zellen der Blastnla und die dadnrch entstehende Gastrula ist das erste Beispiel. Wir sehen dann dasselbe bei der Bildung des Rückenmarkkanals aus der Medullarplatte, der Angenblase nnd Linsengrube und ganz besonders bei der Entwicklung der Drüsen z. B. der Leber, der Lunge, der Hautdrüsen u. s. w. Dabei ist der Effect ganz derselbe, ob bei der Bildung der nenen Gewebsart, diese sich in die vorhandene hineinsenkt oder von ihr umwachsen wird, gerade so, wie es znr Gastrula kommt dnrch Invagination oder dnrch Epibolie.

Darüber nun, wie diese Differenzirung der Zellen zu Stande kommt, giebt es eine Reihe von Theorien, die sämmtlich anf der Voraussetznng aufgebaut sind, dass die erblichen Eigenschaften der Zellen, das Idioplasma, an bestimmte körperliche Bestandteile derselben gebunden sind, an die Idioblasten. O. Hertwig[1]) vertritt die Ansicht, dass im Allgemeinen jede Zelle eines Organismus den ganzen Anlagecomplex von der Eizelle empfängt nnd ihre besondere Natur nnr dadurch bestimmt wird, dass je nach den Bedingungen ans dem Anlagecomplex einzelne Anlagen oder Idioblasten in Wirksamkeit treten, während die andern latent bleiben. Für diese Anschauung haben sich besonders Nägeli[2]) und Hngo de Vries[3]) erklärt. Um jedoch nnn eine Vorstellung davon zu gewinnen, wie die Zellen, obwohl sie alle Anlagen besitzen, doch nnr einzelne zur Geltnng bringen, hat Nägeli eine ziemlich complicirte dynamische Theorie ersonnen, wonach die einzelnen Idioblasten oder Micellgruppen, wie er sie nennt, in einen besonderen Spannungs- und Bewegungszustand geraten, wodnrch dann die plastischen nnd chemischen Vorgänge der Zellen regnlirt werden. De Vries dagegen nimmt an, dass nur bestimmte Idioblasten, die er Pangone nennt, activ werden, sich vermehren und aus dem Kern in die Zellsubstanz übertreten, wodurch sie die Form und die Fnnction der Zelle bestimmen und zn einer Erblichkeit ausserhalb der Zellkerne führen. Alle diese Theorien setzen aber voraus, dass die Zellen zuerst in die veränderte Situation gelangen und dann erst ihre Eigenschaft ändern. Man müsste also znnächst eine weitere Ursache für die Veränderung der Sitnation suchen nnd wenn man anch für viele Fälle hier mit His rein mechanische Gründe anerkennen wollte, so würden doch solche für

1) Das Problem der Befruchtung und der Isotropie des Eies. Jena 1884, Vergleich der Ei- nnd Samenbildung bei Nematoden. Arch. f. wiss. Zool. Bd. 36. 1890. Zelle und Gewebe. Jena 1892.

2) Mechanisch-physiologische Theorie der Abstammungslehre. München 1884.

3) Intracellulare Pangenesis. Jena 1889.

beiweitem die meisten Fälle fehlen. Dazu kommen nun diejenigen Fälle, in denen die morphologische Veränderung der Zellen schon vor der Veränderung der Situation eingetreten ist, und selbst wenn man diese nicht anerkennen wollte, so bliebe die inaeqnale Fnrchung der Eier übrig, die sich unmöglich als Folge der Sitnation erklären lässt, da sie einen primären Zustand darstellt. Ausserdem aber widersprechen diese Theorien der auf positiven Befunden begründeten Specificität der Zellen und stellen dieselbe als histologische Accomodation dar, und man würde wieder eine neue Theorie brauchen, um zu erklären, warnm die Zellen eine dnrch Accomodation erworbene Eigenschaft so beharrlich festhalten und auf ihre Nachkommen vererben, wie sie es in der Tat tun.

Es fragt sich nun, ob sich überhaupt keine Beispiele für eine histologische Accomodation durch Veränderung der Situation in der Entwicklungsgeschichte auffinden lassen. Dafür giebt es nun allerdings auch unzweideutige Beispiele, von denen das deutlichste mir immer die Entwicklung des Epithels der Bowman'schen Kapseln in den Nieren gewesen ist. Wenn die Nierenanlage soweit gediehen ist, dass die Tubnli contorti sich an ihrem Ende krümmen, so treten sie in Beziehung zu dem sich an dieser Stelle entwickelnden Gefässknäuel, sie umwachsen denselben gewissermassen, in dem sich die Zellen des Kanälchens dem Knäuel fest anlegen und dieser gegen das Kanälchen vorwächst. Dabei findet zunächst keinerlei Differenzirnng dieser Zellen gegen die übrigen Kanälchenepithelien statt und diese beginnt erst, wenn der Glomerulns fertig gebildet ist. Die Aenderung der Wachstumsrichtung ist hier eine passive, durch den Gefässknänel hervorgebrachte und die später auftretende Veränderung der Zellen eine Folge der veränderten Situation. Wir sehen denn auch, dass bei Entzündnngs- und Wuchernngserscheinnngen die Epithelien der Bowman'schen Kapsel und der Gefässknäuel zu dem Charakter der Tubuluszellen znrückkehren und anch dieselben Veränderungen eingehen können wie diese. Aus demselben Grunde ist es mir aber sehr nnwahrscheinlich, dass diese Zellen, wie vielfach behanptet wird, nnr als Filter dienen sollten, vielmehr glaube ich, dass sie eine selbstständige Secretion, wenn auch vielleicht in beschränkterem Maasse als die Tnbuliepithelien, ausüben können. Ob daneben noch eine Filtration stattfindet, ist eine andere Frage.

Eine andere Theorie besagt, dass von vorneherein eine qualitative Verteilung der Idioplasmen anf die Zellen stattfindet, so dass eine immer weitergehende Zerlegnng der Anlagen des Eies vor sich geht und nur die Generationszellen den gesammten Anlagecomplex wiedererlangen. Während jedoch Bard (a. a. O.) zn der Anschauung gelangt, dass nur die zur Charakterisirnng der Zellen notwendigen Plasmen in die Zellen gelangen, habe ich die Ansicht

vertreten,[1]) der sich auch Weismann neuerdiugs[2]) angeschlossen hat, dass neben den Hauptplasmen noch Nebenplasmen in den Zellen zurückbleiben nnd dass die Specificität der Zelle auf einer durch qualitativ nugleiche Teilung entstandener Ueberzahl der Hauptplasmen beruhe. Eine solche Aunahme steht nicht im Widerspruch mit den von Hugo de Vries (a. a. O.) angegebenen Tatsachen aus der Pflanzeubiologie, auch bestreitet sie durchaus nicht eine Erblichkoit der Körperzellen ausserhalb der Zellkerne. Sie erklärt aber ferner die gegen die Anschauung der Accomodation der Zellen (Hertwig, Nägeli, de Vries) oben angeführten Bedenken. Hertwig sagt,[3]) dass sich die Annahme qualitativ ungleicher Teilungen in Widerspruch setze mit der Tatsache, dass bei Pflauzen nnd niederen Tieren fast jeder Zellenhaufen das Ganze wieder erzeugen kann nnd mit der Tatsache, dass Zellen ihre Funktion verändern könneu, wie das Studium der Regeneration lehrt. Dass diese Bedenkeu nnr dann stichhaltig sind, wenn man mit Bard die Nebenplasmen leugnet, jedoch sich leicht zerstreuen lassen, wenn man diese anerkennt, werdo ich in dem folgenden Capitel zu zeigen versuchen.

---

1) Virchow's Archiv. Bd. 119.
2) Das Keimplasma, Eine Theorie der Vererbung. Jena 1892.
3) Zelle und Gewebe. S. 286.

## II.

# Altruismus.

In dem vorigen Capitel wurde die Specificität der Zellen zurückgeführt auf quantitativ ungleiche oder halbirende Zellteilungen bei der Entwickelung, und zwar wurde angenommen, dass diese qualitativ ungleichen Zellteilungen so vor sich gehen müssen, dass in jeder Zelle ausser einem Hauptplasma, das den Charakter der Zelle bestimmt, noch ein Nebenplasma vorhanden sein muss, welches durch dieses Hauptplasma in den Hintergrund gedrängt ist.

Diese Anschauung wird vorzugsweise gegen zwei Richtungen zu verteidigen sein, einmal gegen diejenige Hertwig's und auf der andern Seite gegen die Bard's. Die erstere besagt, dass in den Zellen alle Plasmaarten zunächst gleichmässig vorhanden sind, dann aber nur einige derselben activ werden, die andere dagegen, dass in jeder Zelle nur die sie charakterisirenden Plasmaarten enthalten sind. Weismann,[1]) der im Grossen und Ganzen mit mir übereinstimmt, hat an der Hand eines reichen zoologischen Materials seine Ansicht vertreten, es wird mir also obliegen, die Gründe, die die pathologische Anatomie für diese Anschauung hergiebt, ins Feld zu führen.

Ich stelle mir die Entwicklung der Specificität der Zellen folgender Maassen vor: Die Eizelle enthält alle Plasmaarten des späteren Körpers und zwar in solcher Gleichmässigkeit, dass keine derselben irgendwie überwiegt und dass sich alle untereinander das Gleichgewicht halten.[2]) Man kann das durch das einfache Schema ausdrücken – – – – – – . . . . . . ||||||, wenn wir einmal annehmen, dass nur 3 Plasmaarten vorhanden wären, oder 6a + 6b + 6c, wobei a, b und c die Plasma-

---

1) Das Keimplasma, eine Theorie der Vererbung. Jena 1892.

2) Ich bemerke, dass hierdurch die Isotropie oder Anisotropie des Eies nicht weiter berührt wird, denn über die Verteilung der Plasmaarten im Ei wird nichts vorausgesetzt und nur angenommen, dass die Plasmaarten an körperliche Bestandteile gebunden, sich im Ei, vielleicht vagabondirend oder sonstwie befinden.

arten bedeuten. Die Eizelle ist dann die am wenigsten differenzirte Zelle, die allein im Stande ist alle für sie notwendigen Functionen auszuführen. Bei der ersten inaequalen Teilung, oder dem ersten Generationsstadium, teilt sich diese Zelle etwa so, dass zwei junge Zellen von der Zusammensetzung $(4a+3b+3c)$ und $(2a+3b+3c)$ entstehen, oder wenn diese Zellen ausgewachsen sind, so stellen sie sich als $(8a+6b+6c)$ und $(4a+6b+6c)$ dar. Ihre Summe ist dann gleich zwei Eizellen. Die Idioplasmen sind aber so verteilt, dass in der einen Zelle die a Plasmen in der anderen die $(b+c)$ Plasmen überwiegen. Um also wieder die Summe der Funktionen herzustellen gehören die beiden Zellen zusammen, die erste Zelle allein würde einen Ausfall der $(b+c)$ Plasmen, die zweite einen solchen der a Plasmen zeigen, wenn sie allein für sich existiren sollte. Teilt sich nun die erste wiederum inaequal, etwa so, dass die jungen Zellen $(6a+3b+3c)$ und $(2a+3b+3c)$ oder die ausgewachsenen $(12a+6b+6c)$ und $(4a+6b+6c)$ sind, so sieht man zweierlei: einmal treten die $(b+c)$ Plasmen in der ersten Teilungszelle immer weiter gegen die a Plasmen zurück, es entsteht also mit jedem neuen Generationsstadium eine stärkere Differenzirung; zweitens aber muss sich nun die zweite Zelle aus der ersten Teilung auch verdoppeln, damit die Summe wieder ein ganzes Vielfache der Eizelle ergiebt, wir erhalten dann die 4 Zellen $(12a+6b+6c)$, $(4a+6b+6c)$, $(4a+6b+6c)$, $(4a+6b+6c)$. Die Summe dieser 4 Zellen ist dann $(24a+24b+24c)$ oder 4mal die supponirte Eizelle. Diese Summe muss aber immer ein g a n z e s Vielfaches der Eizelle werden, weil sonst nicht alle Funktionen im Körper enthalten sein würden. Bliebe diese Vermehrung aus, so lautete nach dem 2. Generationsstadium die Zellen $(12a+6b+6c)$, $(4a+6b+6c)$, $(4a+6b+6c)$ und die Summe wäre $(22a+18b+18c)$, oder die a Plasmen würden die $(b+c)$ Plasmen überwiegen, was dem Bilde eines unvollständigen Körpers entsprechen würde. Dasselbe kann man nun beliebig variiren und immer mit demselben Erfolge, denn lautete das 2. Generationsstadium $(4a+4b+4c)$ und $(4a+2b+2c)$ oder ausgewachsen $(8a+8b+8c)$ und $(8a+4b+4c)$, so muss wiederum die 2. Zelle $(4a+6b+6c)$ verdoppelt werden um zu der Gesammtsumme von $(24a+24b+24c)$ zu führen. Der 4zellige Körper würde in dieser Variation also lauten $(8a+8b+8c)+(8a+4b+4c)+2(4a+6b+6c)$. An Stelle der einfachen Verdopplung der 2. Zelle kann natürlich auch an dieser sich eine inaequale Teilung vollziehen, nur kann sie nicht auf ihrem einfachen Stadium verharren, während die andere sich teilt.[1])

1) Das vorliegende Schema ist natürlich nichts weiter, als ein Bild und es wird nicht behauptet, dass es im Einzelnen wirklich so sei. Schon, dass es nicht nur 3, sondern eine unberechenbar grosse Zahl von Plasmaarten giebt, erlaubt eine unübersehbar grosse Zahl von Variationen, von denen hier eine ganz willkürlich heraus-

Dadurch ergeben sich gewisse Beziehungen zwischen den einzelnen Zellen, die auf einen engen Zusammenhang derselben schliessen lassen. Diesen Zusammenhang, den wir an positiven Beobachtungen weiter zu studiren haben, kann man mit dem Namen Altruismus belegen und kann die durch qualitativ ungleiche Teilung aus einer Zelle hervorgegangenen Schwesterzellen als Antagonisten auffassen. Diese Vorstellungen sind von zwei Beobachtungen ausgegangen, die sich beide nicht durch die Hertwig'sche Theorie mit gleicher Leichtigkeit erklären lassen, einmal, dass der Ausfall einer Zellart genügt, um den Tod des Individuums herbeizuführen und zweitens, dass der Vermehrung einer Zellart, die Vermehrung der Antagonisten folgt.

Bevor wir jedoch auf diese Betrachtungen näher eingehen, müssen wir uns gegen die Bard'sche Ansicht von der absoluten Differenzirung wenden. Ich stimme ganz mit Hertwig[1]) überein, dass sich durch die Vorstellung, dass nur die Hauptplasmen in den Zellen vorhanden sind, viele Tatsachen der Zeugung und Regeneration bei Pflanzen und niederen Tieren nicht erklären lassen. Dieser Umstand veranlasste mich schon vor mehreren Jahren[2]) zu der Annahme von Nebenplasmen in den Zellen. Und zwar waren es besonders die Befunde aus der Pflanzenpathologie, die dazu drängten. So zeigte M. W. Beyerink,[3]) dass unter dem Einfluss von Gallen an der Poa nemoralis sich an einer Stelle Wurzeln entwickeln, wo dies sonst nie geschah, und dass aus den Gallen von Salix purpurea Wurzeln hervorwachsen können, die mit den jungen Wurzeln derselben Weidenart vollkommen identisch sind.[4]) Die Transplantationsergebnisse erschienen mir früher (a. a. O.) wichtiger für diese Frage, als sie es wahrscheinlich sind. Denn soweit ich mich überzeugen konnte, findet eine wirkliche Metaplasie, also das Wiederauftreten von Nebenplasmen bei denselben nicht statt. Denn ebenso wie Froschhaut und Kaninchencornea auf den Menschen transplantirt, das vorhandene Gewebe dazu anregen, zu wuchern und den Defect zu schliessen, wobei dann das transplantirte Stück allmälig verdrängt und resorbirt wird, so geschieht es auch mit auf die Epidermis transplantirter Schleimhaut oder der Wand von Atheromen. Auch die von Friedländer[5]) nachgewiesene

---

gegriffen wurde. Auch die Zahl 6 wurde ganz willkürlich gewählt, man hätte ebensogut jede andere gerade Zahl nehmen können; sie soll weiter nichts ausdrücken, als dass die Plasmaarten a, b und c sich das Gleichgewicht halten, oder nicht. Es muss eine gerade Zahl sein, weil jedes entwicklungsfähige Ei aus zwei biologisch gleichwertigen Hälften besteht, der männlichen und weiblichen.

1) Zelle und Gewebe. S. 286.

2) Virchow's Arch. Bd. 119. S. 318 ff.

3) Die Galle von Cecidomya Poae. Botan. Zeitg. 1885. No. 2.

4) Ueber das Caecidium von Nematus Capreae. Bot. Zeitg. 1888. No. 1.

5) Phys. anat. Unters. über den Uterus. Arch. f. Gyn. Bd. IX. S. 22.

Regeneration der Uterusschleimhaut aus den Drüsen glaube ich jetzt nicht mehr für das Wiederauftreten von Nebenplasmen verwerten zu können, nachdem ich erkannte, dass diese sog. Drüsen ebenso, wie die Lieberkühn'schen Krypten keine echten Drüsen, sondern nur Schleimhautrecessus sind, deren Zellen man dasselbe Idioplasma zuschreiben kann, wie den Schleimhautzellen selbst. Ausser den Befunden an Pflanzen aber und zahlreichen Erscheinungen bei niederen Tieren, die besonders von Weismann sorgfältig (a. a. O.) gesammelt wurden, sind es Vorgänge bei den Geschwülsten, die mich besonders bestimmen Nebenplasmen in den Zellen anzunehmen, ferner die Tatsachen der Regeneration und des Altruismus der Zellen.

Von den Befunden an niederen Tieren scheint mir eine der wichtigsten diejenige der Knospung, wie sie neuerdings von Albert Lang[1]) beschrieben wurde. Lang fand bei einer auf Weismanns Veranlassung angestellten Untersuchung, dass die Knospe bei diesen Tieren durchaus nicht, wie man früher annahm sich aus Ektoderm und Entoderm des Muttertieres, sondern lediglich aus dem Ektoderm desselben entwickelt, so dass also das spätere Entoderm der Knospe ein Abkömmling von Ektodermzellen des Muttertieres ist. Da nun die Knospe genau dem Muttertiere entspricht und ihr Entoderm sich von dem des Muttertieres nicht nachweislich unterscheidet, so kann hierfür die Erklärung nur darin gesucht werden, dass in den Ektodermzellen, oder der einen Zelle, aus der die Knospe entsteht, die Idioplasmen des Entoderms als latente Nebenplasmen vorhanden sein müssen. Ich glaube, dass dieses Beispiel genügen wird, um seinen unvereinbaren Widerspruch mit der Bard'schen Anschauung von der absoluten Trennung der Idioplasmaarten zu zeigen.

Soweit stimme ich also mit Hertwig, de Vries und Nägeli überein. Betrachten wir aber jetzt einige Tatsachen der Regeneration, so werden wir finden, dass dieselben viel mehr mit Weismann's und meiner Anschauung von der primär qualitativ ungleichen Zellteilung übereinstimmen, als mit der Ansicht jener Forscher über eine nachträgliche Regulirung in Haupt- und Nebenplasmen.

Aus dem oben angeführten Schema (Seite 45 und 46) geht hervor, dass eine Zelle um so differenzirter ist, d. h. dass die Hauptplasmen die Nebenplasmen um so mehr überwiegen, je mehr Generationsstadien sie vom Ei entfernt ist. Es werden also um so schwerer die Nebenplasmen zur Geltung kommen können, je mehr Generationsstadien seit der ersten Eifurchung verstrichen sind. Wenn sich ein solcher gesetzmässiger Zusammenhang praktisch nachweisen lässt, so muss derselbe notwendig für

1) Ueber die Knospung bei Hydra und einigen Hydropolypen. Zeitsch. f. wiss. Zool. Bd. 54. p. 365. 1892.

meine und gegen Hertwig's Anschauung sprechen, durch die allein eine solche progressive Differenzirung nicht erklärlich wäre.

Die Eizelle ist vor ihrer Reife eine somatische Epithelzelle, sie enthält also als Hauptplasma die Idioplasmen dieser Epithelzelle. Ausserdem aber muss sie als Nebenplasmen sämmtliche übrigen Idioplasmen enthalten, da sich aus ihr der gesammte Körper entwickelt. Bei der Reifung nun muss das Mehr des einen Plasmas irgendwie aufgehoben werden, damit die Zelle als vollständig entdifferenzirte Eizelle resultirt. Wie dieser Zustand erreicht wird, ist noch nicht aufgeklärt. Weismann[1]) war ursprünglich der Ansicht, dass mit der Ausstossung des ersten Richtungskörperchens das überwiegende Plasma verschwände. Später hat er, wohl besonders auf die Einwendungen Boveri's[2]) hin, diese Vorstellung wieder aufgegeben.[3]) Damit nun aber die Zelle von dem einen Zustand in den anderen gelange, muss ein Gleichgewicht der Plasmen hergestellt werden, und dies kann nur so geschehen, dass entweder alle Plasmen, mit Ausnahme des einen, soweit zunehmen, dass dieses eine nicht mehr überwiegt, oder dass ein Teil dieses einen Plasmas verloren geht. Die erste Möglichkeit ist so complicirt, dass wir uns keine Vorstellung zu bilden vermögen, wie ein solcher Process gesetzmässig ablaufen könnte. Es bleibt also nur die zweite Möglichkeit, nämlich diejenige der Ausstossung oder sonstigen Vernichtung der überschüssigen Plasmen. Ich will mich gegen die bessere Einsicht Boveris und Weismanns nicht auflehnen, aber ich muss bekennen, dass mir trotz Weismann's Widerruf seine frühere Anschauung einleuchtender und mit den Tatsachen mehr übereinzustimmen schien, als die andere Möglichkeit, die doch dann nur übrig bleibt.

Wie nun auch der Vorgang der Eireifung d. h. der Entdifferenzirung der somatischen Zelle zur undifferenzirten Eizelle zu Stande kommen mag, so muss man doch daran festhalten, dass bei diesem Process sich Plasmen wieder geltend machen, die durch das Ueberwiegen einer Plasmaart in den Hintergrund gedrängt waren. Ueberall aber, wo wir die Keimbahnen überhaupt verfolgen können, finden wir, dass bei keiner somatischen Zelle die Zahl der Generationsstadien so gering ist, als bei der Bahn von Ei zu Ei. So finden wir bei den Dipteren, vielen Würmern und Anderen nur ein einziges Generationsstadium zwischen Ei und Urgeschlechtszelle, bei den Daphniden nach Weismann's Angabe 5 Generationsstadien, bei anderen Tieren etwas mehr, aber schon der Umstand, dass man die Generationsstadien überhaupt zählen kann, deutet

1) Ueber die Zahl der Richtungskörperchen und ihre Bedeutung für die Vererbung. Jena 1887.

2) Zellstudien. Jena 1890.

3) Amphimixis. Jena 1891.

auf eine sehr geringe Zahl derselben hin. Es stimmt also boim Ei das Wiederauftreten der Nebenplasmen mit der geringen Zabl der Generationsstadien überein.

Wie verhält es sich nnn bei der Regeneration? Wo sich ein Gewebe ans den Resten derselben Art regenerirt, ist von einem Inkraftreten von Nebenplasmen keine Rede, wohl aber dort, wo nach Verlnst complicirter Körperteile oder ganzer Organe der Rest des Körpers die verloren gegangenen Teile regenerirt. Nun finden wir die grösste Regenerationskraft bei den einfachsten, den sog. niedersten Tieren. Ein Polyp kann fast ans jedem Teilstück ein nenes Tier bilden, ja es genügt, wie Loeb[1]) gezeigt hat, eine einfache Einkerbung in den Stamm des Tieres, um eine weitgehende Regeneration zu erzeugen. Bei verschiedenen Würmern z. B. Lnmbriculus und Nais regonerirt sich aus dem Schwanzende der Kopf nnd ans dem Kopfende der Schwanz. Zahlreiche niedere Wirbeltiere sind im Stande, die Extremitäten oder den Schwanz nach Verlust derselben vollkommen nen zu bilden, ja wir sehen zuweilen, dass einer Eidechse statt des einen abgeschnittenen Schwanzes zwei solohe wachsen. Und zwar hat der Embryo eine viel grössere Reprodnctionsfähigkeit, als das ausgebildete Tier.[2]) Bei höberen Wirbeltieren findet eine Regeneration nur in sebr beschränktem Maasse statt; doch finden wir immer noch Spuren davon, so bei den Vögeln die Regeneration der Federn nnd bei den Hirschen die der Geweihe. Diese Reproduction bei den höheren Wirbeltieren stebt aber, was den Werth des Resnltates für das Tier betrifft, weit zurück hinter den Leistnngen eines Triton oder eines Polypen, nnd man kann im Allgemeinen den schon von Spallanzani[3]) aufgestellten Satz anerkennen, dass complicirtere Organe weniger leicht regenerirt worden, als einfache, nnr dass die Ausdrücke complicirt nnd einfach eine ziemlich unbestimmte Definition sind. Wir würden jetzt sagen müssen: jo weniger Generationsstadien seit dem Ei verstrichen sind, um so leichter findet Regeneration statt. Denn es ist offenbar, dass der Polyp weniger Generationsstadien zu seiner Vollendung brancht, als der Wnrm; dieser wieder weniger, als der Triton und dieser wieder weniger, als die höheren Wirbeltiere. Dem könnte man erwidern, dass diese Betrachtnng im Groben genommen wohl richtig ist, auf die Details aber nicht immer passt, da Tiere, die den Eidechsen phylogenetisch nahe zn stehen scheinen, z. B. Schildkröten, Krokodile und Schlangen, so gut wie gar

1) Organbildung und Wachstum. Würzburg 1892; Ueher Heteromorphose. Würzburg 1891.

2) Fraisse, die Regeneration von Geweben und Organen bei den Wirbeltieren, besonders Amphibien und Reptilien. Cassel und Berlin 1885.

3) Expérience pour servir à l'histoire de la génération des animaux et des plantes. Genf 1786.

keine Regenerationsfähigkeit verlorengegangener Organe besitzen. Diese Erwiderung ist jedoch nicht stichhaltig, denn erstens ist die phylogenetische Verwandtschaft eine ziemlich unsichere Speculation, die noch dazu über die Zahl der Generationsstadien gar nichts aussagt. Ganz besonders aber ist zu bemerken, dass aus dem obigen (Seite 45) Schema hervorgeht, wie eine grosse Mannigfaltigkeit in der qualitativ ungleichen Teilung vorkommen kann, so dass auch in wenigen Generationsstadien unter Umständen schon ein sehr starkes Ueberwiegen einzelner Plasmen eintreten kann, und die Nebenplasmen dann weniger leicht in Action treten werden, Das würde z. B. der Fall sein, wenn sich die Eizelle (6a + 6b + 6c) nicht in (4a + 3b + 3c) und (2a + 3b + 3c), sondern in (5a + 3b + 3c) und (1a + 3b + 3c) teilen würde. Nur wenn die Teilung bei allen Tieren genau nach demselben Verhältniss verliefe, eine Annahme, für die wir keinerlei Berechtigung haben, müsste die Regenerationsfähigkeit proportional der Zahl der Generationsstadien abnehmen. Es genügt also der Beweis, dass überhaupt mit zunehmender Zahl der Generationsstadien eine Abnahme der Regenerationsfähigkeit vorkommt, ohne dass alle einzelnen Fälle damit übereinzustimmen brauchen, denn es muss mit zunehmender Zahl der Generationsstadien die Differenzirung zunehmen, aber nicht umgekehrt, deutet immer der Grad der Differenzirung auf die Zahl der Generationsstadien. Nun ist aber die Regeneration einer Gewebsart aus einer anderen nur dann zu erklären, wie dies Weismann (a. a. O.) erschöpfend discutirt hat, wenn man in den Zellen Nebenplasmen annimmt, die latent waren und nun wieder in Kraft treten. Wir müssen also den Satz aufstellen: Nebenplasmen treten im allgemeinen um so leichter wieder in Action, je weniger Generationsstadien seit dem Ei verstrichen sind.

Wie ich oben sagte, wurde ich zur Aufstellung eines Zellteilungsschemas mit qualitativ ungleicher Teilung veranlasst durch die gegenseitigen innigen Beziehungen, welche die Zellarten im Körper unter einander aufrecht erhalten, einen Zustand, den ich mit dem Namen Altruismus bezeichne. Wenn wir bei fortschreitender Differenzirung der Zellen ein immer stärkeres Ueberwiegen einzelner Plasmaarten annehmen, so muss die Zelltätigkeit zunehmend einseitiger werden, und es sind immer um so zahlreichere Antagonisten notwendig, um den Rest der Funktionen zu verrichten. Dadurch wird aber jede Zellart von ihren Antagonisten, und diese letzteren von jeder einzelnen Zellart abhängig in ihrer Existenz. Die einzelne Zellart verliert bei fortschreitender Differenzirung an selbstständiger Existenzfähigkeit. Wenn aber, wie Hertwig, de Vries und Nägeli wollen, jede Zelle alle Anlagen gleichmässig enthält und nur einige davon activ sind, so wäre ein solcher Altruismus gar nicht zu erklären. Es wäre nicht abzusehen, warum nicht die inactive, aber doch in genügender Masse vorhandenen Plasmen

nötigen Falls in die Lücke einträten. Nun ist aber der Altruismus, wie ich ihn definirt habe, ein Zustand, der zwar unter den einfachen Verhältnissen der ersten Furchungskugeln noch wenig studirt ist, der uns aber im ausgewachsenen Körper auf Schritt und Tritt begegnet.

Wenn die Nieren durch Krankheit oder Operation ausser Tätigkeit gesetzt werden, so geht das Individuum zu Grunde. Dasselbe geschieht, wenn eine doppelseitige Pneumonie auftritt, die Lungen durch phthisische Processe vernichtet oder durch Compression in Folge eines Pleuraexsudates ausgeschaltet werden, wenn die Leber durch Bindegewebswucherungen, durch Atrophie oder Neubildungen zerstört wird. Man findet darin auch nichts wunderbares, weil die lebenswichtigen Funktionen dieser Organe genügend bekannt sind. Es sind deshalb auch nie Theorien darüber aufgestellt worden, warum denn der Körper eigentlich stirbt, wenn diese Organe nicht mehr funktioniren. Die empirische Kenntniss der Tatsache hat das wissenschaftliche Bedürfniss befriedigt. Auffallender schon erscheint es uns, wenn nach ausgedehnter Verbrühung der Haut der Tod (abgesehen von secundären, septischen Processen) eintritt. Da hat man schon angefangen zu speculiren, es sollte der Shok sein, oder Circulationsstörungen, Thromben u. s. w., die den Tod herbeiführten. Ganz unerklärlich aber erscheint es uns, wenn nach Verlust eines Organes, dessen Funktion gänzlich unbekannt ist, z. B. der Schilddrüse oder der Nebenniere der Tod unter den eigentümlichsten im Ganzen ziemlich constanten Erscheinungen eintritt. Denn wenn auch alle diese Fragen noch nicht geklärt sind, so kann man doch nicht daran zweifeln, dass die Schilddrüse und die Nebennieren ebenso lebenswichtige Organe sind, wie Lunge, Leber und Niere. Die Schilddrüse verhält sich recht constant[1]) in ihrer Beziehung zum Myxoedem, zur Idiotie und zur Cachexia strumipriva.[2]) Etwas weniger sicher steht es mit der Nebenniere. Zwar ist auch hier, wie ich glaube ziemlich einwandsfrei durch Tizzoni[3]) durch Experiment der Zusammenhang zwischen Nebenniere und Addison'scher Krankheit erwiesen. Praktisch liegt die Sache so, dass Verkäsung der Nebennieren und Broncekrankheit auffallend häufig zusammen vorkommen, dass aber auch ausnahmsweise das eine ohne das andere beobachtet wird. Es giebt aber noch eine andere sehr auffallende Beziehung der Nebennieren zum Centralnervensystem, das ist die Atrophie dieser Organe bei Anencephalie. Hierauf hat zuerst Weigert[4]) aufmerksam gemacht, und ich habe in allen darauf untersuchten Fällen seine

1) Vergl. die kürzlich von Horsley zusammengestellte Litteratur in den Beiträgen zur wissenschaftlichen Medicin. Festschr. an Virchow. I. S. 376.

2) Kocher, Chirurgenkongress. Berlin 1883.

3) Ziegler's Beiträge Bd. VI. S. 1. 1889.

4) Virchow's Archiv Bd. 100. S. 176 und 103. S. 204.

Beobachtung bestätigt gefunden. Die Nebennieren wogen mehrmals unter einem Decigramm, nur einmal circa 1,5 Decigramm, während das Gewicht einer normalen Nebenniere beim Neugeborenen 2—3 Gramm beträgt. Für einen solchen Zusammenhang zwischen Organen mit unbekannten Funktionen und dem übrigen Körper fehlte bisher jede Erklärung, und doch ist dies nichts anderes als der Tod nach Ausfall der Lungen, der Nieren oder der Leber, nämlich der Verlust einer Zellart, der von den Antagonisten nicht ertragen wird. Es ist die Offenbarung des Altruismus im entwickelten Körper.

Nun kommt aber noch ein Umstand hinzu, der bisher noch nicht in der Allgemeinheit formulirt wurde, das ist die zweifache Tätigkeit der Organe, die man in die negative und positive scheiden kann. Als negative bezeichne ich, ohne Vorurteil über die Art und Weise dieser Funktion, diejenige, die gewisse Stoffe aus dem Körper eliminirt, als positive diejenige Funktion, die dem Körper Stoffe zuführt, wobei bemerkt werden muss, dass auch solche Stoffe durch die negative Funktion geliefert werden, die, wie die Galle und der Speichel, später noch eine Verwendung im Körper finden. Von einzelnen Organen sind uns beide Arten der Funktionen bekannt, am Genauesten wohl an den Lungen, deren negative Funktion es ist, Kohlensäure auszuscheiden, und deren positive Sauerstoff dem Körper zuführt. Von den Darmepithelien wissen wir, dass sie Schleim absondern und Chylus fabriciren. Von der Leber ist uns bekannt seit den Untersuchungen von Claude-Bernard, dass ihre Zellen, ausser der Gallenabsonderung, Glycogen für den Körper bereiten. Wir kennen schon lange den intermediären Kreislauf des Fettes in der Leber[1]) und Schröder[2]) machte die Synthese des Harnstoffes in der Leber wahrscheinlich. Sehr interessante Versuche hat v. Meister[3]) an Kaninchen angestellt, denen grosse Teile Leber exstirpirt waren. Die Gesammtstickstoffausscheidung durch den Harn sank zunächst und zwar am stärksten das N des Harnstoffs, so dass das Verhältniss dieses letzteren zum Ges.-N abnahm. Gleichzeitig nahmen die Extractivstoffe an Menge zu, so dass das Verhältniss des in demselben enthaltenen N zum Ges.-N wuchs. Die Abnahme der Harnstoffmenge war proportional der Grösse des entfernten Leberstückes. Mit zunehmender Regeneration der Leber nahm auch die Harnstoffmenge zu. A. Fränkel berichtete[4]) über einen Fall von Leberatrophie, wobei die Ammoniakausscheidung im

---

1) Virchow, s. Arch. Bd. 123. S. 187 und Bd. 11. S. 574.

2) Schmiedeberg's Arch. Bd. 15 und 19.

3) Ueber Regeneration der Leberzellen und über die Beteiligung der Leber an der Harnstoffbildung. Centrlbl. f. Path. II. No. 23.

4) Berl. med. Ges. am 16. XI. 92.

Harn auf das 5 fache stieg. Solche Untersuchungen sind für dieses noch so dunkele Gebiet von der allergrössten Bedeutung.

Wer dächte bei diesen Betrachtungen nicht an das Pankreas, das neuerdings durch die Arbeiten von Mehring und Minkowski[1]) und die grosse dadurch veranlasste Litteratur[2]) in den Vordergrund des Interesses gerückt wurde. Die Resultate des Experiments an Tieren zielen alle dahin, dass es nicht der Ausfall des Bauchspeichels, also die negative Funktion des Pankreas, ist, die den Diabetes hervorbringt, sondern das Fehlen des Pankreas im Körper, dasjenige, was Lanceraux und Thiroloix[3]) als sécrétion interne bezeichnet haben. Denn wenn man die Drüse an eine andere Stelle des Körpers transplantirt und sie vom Darm vollkommen abtrennt, so tritt trotzdem kein Diabetes ein. Erst wenn das transplantirte Stück (die Franzosen haben hierfür den trefflichen Ausdruck greffe, wörtlich das Pfropfreis) herausgenommen wird, tritt der Diabetes ein. Diese experimentell so klaren Vorgänge stimmen leider nicht mit den Beobachtungen am Menschen überein. Seit längerer Zeit verfolge ich den Zusammenhang zwischen Pankreas und Diabetes und bin vorläufig zu folgendem Resultat gekommen, das ich hier mitteilen will, da es für unsere Fragen von Wichtigkeit ist, worüber ich mir eine ausführlichere Publication vorbehalte: Bei dem Diabetes ist eine makroskopisch erkennbare Atrophie des Pankreas auffallend häufig, sowohl bei dem Diabetes in höherem Alter, als auch den schweren comatösen Formen junger Individuen. Die Atrophie, die zuweilen mit Cirrhose oder Polysarcie ganz selten auch mit Cystenbildung verbunden ist, geht indessen nur in sehr wenigen Fällen so weit, dass ein nur annähernd vollständiger Schwund des Pankreasparenchyms vorhanden ist, im Gegenteil sind die Zellen an und für sich mikroskopisch betrachtet, häufig sehr wenig verändert. Auf der anderen Seite giebt es eine geringere Anzahl von Fällen von ausgesprochenem Coma diabeticum, bei denen das Pankreas gar nicht nachweislich verändert ist, und wiederum Fälle von totaler Zerstörung des Pankreas durch Nekrose, bei der der Diabetes vollständig fehlt. Alle Fälle von ausgedehnter Atrophie oder totaler Nekrose des Pankreas führen zum Tode. Wenn man daraus zwar auf eine Beziehung des Pankreas zum Diabetes schliessen kann, so ist dieselbe doch offenbar noch weniger sicher als die der Nebennieren zur Broncekrankheit, insofern der Diabetes keine einheitliche Erkrankung, sondern das Symptom für verschiedene Organerkrankungen ist. Diese Fragen sind jedenfalls noch lange nicht abgeschlossen.

Die negativen Funktionen der Nieren sind vielleicht am meisten

1) Arch. f. exper. Path. Bd. XXVI. S. 371.
2) Vergl. Minkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1892. No. 5. S. 90.
3) Académie des Sciences 1. août 1892.

von allen Organen Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Es fragt sich nun, ob auch von positiven Funktionen an ihnen etwas zu bemerken ist. In dieser Beziehung möchte ich auf den Zusammenhang zwischen den Nierenerkrankungen einerseits, der Herzhypertrophie, dem Hydrops anasarca und der Uraemie andererseits hinweisen. Am meisten ist es noch gelungen, die Herzhypertrophie durch dynamische Ursachen zu erklären. Die schnell auftretenden Hautoedeme, besonders an den Augenlidern und der ganze Symptomencomplex der Uraemie ist uns jedoch noch in keiner Weise verständlich. Durch die einfache Ueberladung des Körpers mit harnfähigen Stoffen, in Folge von mangelhafter Secretion sind diese Zustände durchaus nicht ausreichend erklärt, auch ist es nie gelungen durch Injection solcher Stoffe diese Zustände experimentell zu erzeugen. Es fehlt zur Erklärung immer eine unbekannte Grösse. Es ist damit natürlich noch nicht gesagt, dass diese unbekannte Grösse und die sog. positive Funktion der Nieren ein und dasselbe sind. Aber es kommt noch etwas anderes dazu, was mich doch vermuten lässt, dass etwas Aehnliches dabei im Spiel ist.

Schon lange ist der Umstand aufgefallen, dass bei käsiger Zerstörung der Nebennieren die Broncekrankheit häufig, bei dem Krebs der Nebennieren aber äusserst selten auftritt. Dasselbe ist vom Pankreas bekannt, wo selbst totale krebsige Metamorphose (natürlich ist nur vom primären Krebs die Rede) nicht zum Diabetes führt. Das lässt sich meiner Ansicht nach so erklären, dass die Krebszellen, als Nachkommen der betr. Organzellen noch genügende Funktion für den Körper besitzen, um diese zu ersetzen. Solche Patienten sterben dann also nicht an dem Verlust des Organes, sondern an der schädlichen Tätigkeit des Krebses. Nun kommt freilich in ganz seltenen Fällen auch bei primärem Krebs der Nebennieren Broncekrankheit vor. Lewin hat in seiner Statistik[1]) einen solchen Fall aufgeführt (No. 25. Fall 36 und 150 sind zweifelhaft, der erstere wahrscheinlich primärer Darmkrebs, beim zweiten ist es unsicher, ob Broncehaut bestand), und sagt selbst: „Es lässt sich mit Sicherheit feststellen, dass Tumoren der Nebennieren nur selten sich bei der Broncehaut finden.“ Das schliesst diese Anschauung indessen noch nicht aus, denn es kann ja auch Krebszellen geben, deren Tätigkeit nicht ausreicht zur Deckung der notwendigen Arbeit. Die Regel ist jedenfalls, wie es eben angeführt wurde, bei Verkäsung der Nebennieren ist Broncekrankheit häufig, bei Carcinom dagegen nicht. Nun giebt es bei den Nieren etwas Aehnliches, worauf meines Wissens noch nicht aufmerksam gemacht wurde. Bekannt ist die compensatorische Hypertrophie einer Niere bei Zerstörung der anderen. In den letzten Jahren habe ich drei Fälle von einseitigem, totalem, primärem Nierencarcinom

1) Charité Annalen 1892. S. 537.

beobachtet ohne Hypertrophie der anderen Niere. Den letzten Fall secirte ich erst vor kurzer Zeit im Augusta-Hospital und hier betrugen die Maasse der rechten ganz normalen und nur leicht getrübten Niere bei einem sonst kräftigen und grossen Manne von 54 Jahren, 11 Ctm. grösste Länge, 6 Ctm. grösste Breite und 3 Ctm. stärkste Dicke. Vierordt[1]) giebt für die normale Niere des Erwachsenen an: Länge 10,8—11,4, Breite 5,4—6,3 im oberen Teil oft 7,2, Dicke 3,4—4.5. Man könnte einwenden, dass ähnlich, wie es bei schwächlichen Lungenkranken nicht zu einer Hypertrophie des rechten Herzventrikels kommt, während bei kräftigen Individuen die Herzhypertrophie oft eine bedeutende ist, ein kachektischer Carcinomkranker nicht im Stande sei, eine Nierenhypertrophie zu erzeugen. Ueber die beiden früheren Fälle fehlt mir, was die Ernährung betrifft, eine Notiz, in dem letzten Falle jedoch bestand wohl eine starke Abmagerung, aber keineswegs eine erhebliche Kachexie und es ist auch bekannt, dass selbst sehr schwächliche Individuen deutliche Nierenhypertrophien bei anderen Erkrankungen zu Stande bringen. Speciell habe ich einen Fall beobachtet, wo auf der linken Seite in Folge eines Ovarialkrebses eine starke Hydronephrose und auf der rechten Seite eine deutliche Nierenhypertrophie vorhanden war, obgleich die circa 60jährige Frau stark kachektisch war. Danach halte ich es also nicht für ausgeschlossen, dass zum Zustandekommen einer compensatorischen Hypertrophie einer Niere der Verlust der negativen Funktionen der anderen Niere nicht ausreicht, sondern dass auch noch die supponirten positiven Funktionen zerstört werden müssen, die aber durch die Carcinomzellen als Nachkommen des Nierenparenchyms noch ausreichend geleistet werden können.

Bei den Betrachtungen der doppelten Funktionen der Organe war bisher nur von secretorischen Organen die Rede, um an diesen die positiven Funktionen zu zeigen. Organe ohne secretorische Tätigkeit haben natürlich nur positive Funktion, so die Muskeln, die Lymphfollikel, das Centralnervensystem, die Milz, Nebennieren u. s. w. Es ist ja auch nicht die negative Funktion der Organe, worin sich der Altruismus zeigt, sondern gerade die positiven Funktionen. Es kommt darauf an, was eine Zellgruppe für die übrigen Positives leistet und dass sie etwas Positives leistet und deshalb war mir daran gelegen diese positiven Leistungen festzustellen an Organen, an denen wir gewohnt sind, gewöhnlich nur die negativen Leistungen zu studiren.

Nun müssen wir aber speciell noch auf eine Zellart eingehen, in deren Beziehung zum übrigen Körper der Altruismus besonders deutlich hervortritt, das sind die Geschlechtszellen. Diese unterscheiden sich principiell von allen übrigen Körperzellen dadurch, dass sie auch ohne patho-

1) Daten und Tabellen. Jena 1888. S. 63.

logische Ereignisse und unabhängig von dem Willen des Individnums dem Körper genommen werden. Ist unsere Theorie von dem Altrnismns der Zellen richtig, so müssen die somatischen Zellen nach Verlnst und zwar dnrch diesen Verlnst der Keimzellen zu Grunde gehen.

Der Einfluss der Entwicklung der Geschlechtszellen anf den Körper ist allgemein bekannt. Mit der Entwicklnng derselben tritt plötzlich die Bildung nener Organe z. B. von Haaren anf und der ganze Körper verändert vielfach seine Funktion, während bis dahin eine einfache allgemeine Massenznnahme der vorhandenen Organe stattfand. Es tritt also etwas principiell Nenes auf. Auch die Vergrösserung der Milchdrüsen zur Zeit der Schwangerschaft müssen wir hier herzählen. Wir können diese Vorgänge als altruistische Hypertrophie bezeichnen, die also darin besteht, dass mit dem Wachstnm einer Zellart die Antagonisten sich ebenfalls vergrössern, womit wir wieder in einen Znsammenhang treten mit dem oben (Seite 45) angeführten Schema, das eine solche altruistische Hypertrophie als Postulat anfstellte, wenn nicht dem Körper gewisse Funktionen, die zu seiner vollkommenen Existenz, wie sie die Eigenschaften des Eies garantirt, notwendig sind, fehlen sollen. Welche Zellen allerdings die Antagonisten der Keimzellen im einzelnen Falle sind, wird a priori schwer zu sagen sein, da wir die Keimbahnen der wenigsten Tierarten genau kennen. Bei denjenigen Tieren, z. B. den Dipteren, wo gleich die erste Eifurchung zur Bildung einer Urkeimzelle führt, ist der ganze übrige Körper als Antagonist der Keimzellen zn betrachten. Die altruistische Hypertrophio steht also in einem gewissen Gegensatz zur compensatorischen Hypertrophie. Während hier dem Ausfall einer Zellgruppe die Hypertrophie einer anderen gleichartigen Zellgruppe folgt, schliesst sich dort der Vergrösserung einer Zellgruppe die Vergrösserung der Antagonisten an.

Umgekehrt giebt es auch eine altruistische Atrophie,[1] wie aus den obigen Betrachtungen über die Funktionen der Nebennieren, des Pankreas, der Thyreoidea u. s. w. hervorging. Dieselbe zeigt sish auch klar bei den Geschlechtszellen. Auch hier sind die Veränderungen bekannt, die dem Verlust der Geschlechtszellen durch Castration oder der mangelhaften Entwicklung derselben folgen. Am deutlichsten sind sie bei niederen Tieren. Ich folge wie Götte[2] nnd auch Weismann[3] den Angahen Julins.[4]

---

1) Es soll mit den Ansdrücken Hypertrophie und Atrophie nicht behauptet werden, dass der Vorgang selbst immer eine echte Hyper- resp. Atrophie darstellt, sondern nur, dass das Resultat das eine Mal mehr, das andere Mal weniger als das normale ist.

2) Ursprnng des Todes. Hambnrg nnd Leipzig 1883.

3) Ueber Leben und Tod. Jena 1884. S. 30 u. ff.

4) Contribntions à l'histoire des Mesozoaires. Recherches sur l'organisation et le developpement embryonnaire des Orthonectides. Arch. de Biol. Bd. III. 1882.

Dieser beschreibt, dass die Ektodermzellen der Orthonectiden vor dem Austritt der Embryonen atrophiren, und **Weismann** schliesst daraus, dass die Atrophie überhaupt erst die Fortpflanzung ermögliche. Er übersieht aber, dass die Embryonen bereits lange vor ihrem Ausschlüpfen als selbstständige Wesen in dem Muttertiere existiren, dass also von einer altruistischen Wirkung zwischen den Zellen des Muttertieres nnd denen der Embryonen nicht mehr die Rede sein kann. Die eintretende Atrophie und der folgende Tod ist also nicht eine Folge der **Fortpflanznng**, eine Ansicht die **Götte** vertritt nnd **Weismann** mit Recht bekämpft, sondern eine Folge des **Verlustes der Keimzellen**, was offenbar nicht identisch ist.

Auch bei Pflanzen sehen wir dem Verlust der Keimzellen den Tod des Idividuums folgen. Man mnss hierbei natürlich nnr die einfachen Pflanzenindividuen, nicht die Pflanzenstöcke, die Cormen ins Auge fassen. Bei einjährigen Gewächsen ist das ja ganz bekannt, auch bei den Wintergewächsen, unserem Wintergetreide nnd dem Winterraps. Eigentlich zweijährige Pflanzen z. B. Oenothera biennis (die Weinblume), oder Cynoglossum officinale (die Hnndsznnge) keimen im Frühling und bringen bis zum Herbst ihre vegetativen Teile zur Entwickelung, die Blüten- und Fruchtbildung fällt dann in das nächste Jahr, worauf die Pflanze abstirbt. Ein sehr charakteristisches Beispiel ist die sog. hundertjährige Aloë (Agave americana), die in ihrem Vaterlande 5—10 Jahre hraucht, um znr Blüte und Fruchtreife zn gelangen, worauf sie abstirbt. In nnsern Gärten aber erreicht sie diese Blüte erst nach 50—100 Jahren. Wir sehen also hier, wo die Zeit der Blüte künstlich verhindert wird, die Lebensdauer sich erheblich verlängern.

Um zu den Tieren zurückznkehren, so sind hier die Tatsachen nicht immer eindeutig, was mit den verschiedenen Geburts- und Befruchtungs-Einrichtungen zusammenhängt, die sich bei den einzelnen Tierarten ausgebildet haben. So könnte man bei den Orthonectiden und auch den Dicyemiden den Tod der Ektodermhülle, die fast allein nach dem Ausschlüpfen der Embryonen übrig bleibt, als eine Anpassung an den Parasitismns auffassen, da dieselben nach den Anschauungen mancher Forscher[1]) als rückgebildete, also in der Entwickelung verkrüppelte Plattwürmer anfzufassen sind. Auch bei den Insecten wird der Tod vielfach als Erschöpfung beim Akt der Befruchtung oder des Eierlegens aufgefasst, was nicht Wunder nimmt, wenn man bedenkt, dass es Insecten giebt, deren Eier nur durch Platzen des Körpers nach aussen gelangen können, oder dass Termes lücifugus, eine in Südfrankreich lebende Termitenart an einem Tage 80000 Eier zu legen im Stande ist.[2]) Der Tod der Insecten

1) **Whitman**, Mitteil. der zool. Station zu Neapel 1883. 4. Bd.

2) **Lubbock**, Ursprung und Metamorphose der Insecten. Jena 1876.

folgt aber dem Verlust der Geschlechtszellen ganz regelmässig, nicht nur bei den weiblichen Tieren, sondern auch bei den männlichen, die den Fortpflanzungsakt selten länger als einige Tage überleben, auch bei solchen Arten, wo keine Veranlassung ist, an ihre Erschöpfung zu denken. Zudem giebt es bei den Insecten ähnliche Zustände, wie bei der Agave. Denn dieselben bleiben zuweilen als Puppe unverhältnissmässig lange am Leben. So habe ich einen eingesponnenen Weidenspinner 4 Jahre lang wegen seines schönen Cocons bewahrt und hielt ihn längst für abgestorben, als er plötzlich, als Imago, zum Vorschein kam. Ich kann aber ausserdem zwischen dem Tode an Erschöpfung und einem vorangehenden Involutionsprocess keinen principiellen Unterschied, wie Weismann[1]) möchte, sehen, sondern nur einen graduellen. Es ist ja das Wort Erschöpfung dafür gerade nur bei solchen Tieren angewandt worden, bei denen die Geschlechtszellen einen so grossen Teil des Körpers ausmachen, dass dieser nur als Hülle für die ersteren erscheint. Je höher wir aber im Tierreich emporsteigen, desto mehr treten die Geschlechtszellen dem Volumen nach zurück gegen das Gewicht des Körpers, und beim Menschen machen sie nur noch einen kleinen Procentsatz aus (0,08 % des Gewichts bei den Hoden und 0,29 % bei den Ovarien). Daher wird ihr Ausfall auch nicht so unmittelbar zerstörend auf die Antagonisten wirken können, wie bei Tieren, deren Keimzellen $^1/_4$ oder $^1/_2$ des Körpers ausmachen, oder sogar den übrigen Körper an Volumen übertreffen. Die Erfahrung lehrt denn auch, dass sowohl Frauen nach dem klimakterischen Alter, als auch Kastraten den Verlust ihrer Keimzellen noch lange überleben können, und es ist nicht bekannt, dass Kastraten durchschnittlich eine kürzere Lebensdauer haben, als andere Menschen resp. Tiere. Man könnte auch einwenden, dass Greise mit 70 Jahren und darüber noch zeugungsfähig sind, d. h. offenbar noch im Besitz von Keimzellen sich befinden. Diese Widersprüche können nur gehoben werden, wenn wir die Begriffe etwas genauer praecisiren. Was wir beobachten, ist: dass die Menschen resp. die Tiere altern und dass sie ihre Keimzellen verlieren. Was ich behaupte, ist: dass das Altern und der physiologische Tod, d. h. die Notwendigkeit des Sterbens, eine Folge dieses Verlustes ist. Nun ist offenbar, dass wir unter Altern zweierlei verstehen: einmal die Schädigungen, die infolge überstandener Krankheiten gewissermaassen als Narben zurückgeblieben sind, und zweitens die Veränderungen, die auch ohne Krankheiten mit der Zeit eintreten. Zu den letzteren gehören Veränderungen an der äusseren Haut, an den elastischen Fasern, an den Knochen und Muskeln, atrophische Zustände an den Nieren (glatte Atrophie), der Milz, der Leber, am Herzen, Veränderungen am Centralnervensystem u. s. w. Ich brauche

1) Ueber die Dauer des Lebens. Jena 1882. S. 27.

das Alles nicht näher zu schildern, da es ja allgemein bekannt ist. Diese Zustände finden sich niemals vereinzelt, sondern stets zusammen in mehr oder weniger gleicher Stärke. Sie bilden zusammengenommen die eigentlichen Alterssymptome und sie sind so ähnlich in ihrem Verlauf demjenigen der Kachexie nach Ausfall der Nebennieren, der Glandula thyreoidea u. s. w., dass man unwillkürlich nach einem Organ sucht, dessen Ausfall diese allgemeine Atrophie bewirken könnte. Wollte man also eine Statistik anlegen über den Zusammenhang der Zeugungsfähigkeit und den Alterserscheinungen, so dürfte man nur solche Männer untersuchen, die möglichst wenig Narben aus dem Kampf mit der Aussenwelt zurückbehalten haben. Wenn nun auch bei der Schwierigkeit, ja vielleicht Unmöglichkeit solcher Statistiken die Annahme, dass der physiologische Tod eine Folge des Verlustes der Keimzellen ist, bei den höheren Tieren und speciell dem Menschen stets eine Theorie bleiben wird, die wie alle naturphilosophischen Ideen ihre Anhänger und ihre Gegner hat, so spricht doch die vergleichende Anatomie der niederen Tiere und der Pflanzen ganz entschieden für diese Anschauung, und ich möchte mich nicht mit Weismann[1]) bescheiden, der sagt: „Der Tod tritt ein, weil die Lebensdauer auf eine bestimmte Zeit normirt ist.“ Damit ist offenbar nichts erklärt. Und er fährt dann fort: „und zwar auf die Zeit bis zur vollendeten Fortpflanzung.“ Also den zeitlichen Zusammenhang erkennt auch dieser Forscher an, und es ist ganz wunderbar, dass er sich trotzdem direct gegen den causalen Zusammenhang zwischen dem Verlust der Keimzellen und dem physiologischen Tode ausspricht. Diese seine Anschauung lässt sich, wie ich glaube, auf zweierlei zurückführen: einmal dass er den Begriff des Altruismus nicht so ausgebildet hat, wie es in dem Vorstehenden geschehen ist. Zweitens aber, weil er von der Voraussetzung ausgeht, „dass die Lebensprocesse der höheren, d. h. vielzelligen Tiere mit einem Wechsel der morphologischen Elemente der meisten Gewebe verbunden sind“.[2]) Gegen diese Anschauung habe ich mich schon verschiedentlich ausgesprochen[3]) und auch oben wieder ihre Unhaltbarkeit zu beweisen gesucht.

Wer die vorliegenden Betrachtungen über den Altruismus der Zellen liest, wird sofort bemerken, dass der Kernpunkt der Sache nicht neu ist, und nur die Betrachtungsweise geändert wurde. Die Tatsachen selbst liegen vielmehr schon begründet in Darwin's provisorischer Hypothese der Pangenesis.[4]) Da jedoch die Keimchen (gemmules) Darwin's, wenn sie auch nicht als wirklich existirend anzunehmen sind, was Darwin

1) Ueber Leben und Tod. Jena 1884. S. 32.
2) Ueber die Dauer des Lebens. S. 27.
3) Karyokinese und Cellularpathologie. Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 42.
4) The variation of animals and plantis under domestication. Bd. II. Cap. 27.

selbst hervorhob, doch die Erscheinungen in überraschendster Weise erklärten, so suchte man vielfach der Hypothese eine solche Form zu geben, dass ihre Grundlage auf positivere Beobachtungsresultate gestellt wurde. Ein solcher Versuch mag auch in diesen Betrachtungen über den Altruismus der Zellen gesehen werden. Ein innerer Zusammenhang der somatischen Zellen untereinander und mit den Keimzellen scheint mir nach allen vorliegenden Erfahrungen ein Postulat zu sein, und diesen Zusammenhang erblicke ich in dem Altruismus der Zellen, wie ich ihn definirt habe. Und ich glaube auch, dass sich ungezwungen daraus erklärt, wie erworbene Eigenschaften einen Einfluss auf die vererbbaren ausüben können, wobei nichts stattzufinden braucht, als ein Stoffwechselaustausch zwischen den einzelnen Zellarten. Allerdings nicht in dem Sinne, dass sich abgeschnittene Schwänze oder Finger vererben, das sind Dinge, deren Vorkommen wohl nur noch Wenige annehmen werden, wohl aber, dass veränderte Lebensweise, anderes Klima, pathologische Constitutionen u. s. w. die erblichen Eigenschaften zu modificiren im Stande sind, eine Annahme, deren Zulässigkeit auch Virchow bei verschiedenen Gelegenheiten immer wieder betont hat.[1])

In dem vorstehenden Capitel möchte ich gezeigt haben, dass dieser Altruismus der Zellen nur zu Stande kommen kann, wenn man von vorne herein eine qualitativ ungleiche Zellteilung annimmt und dass die Zellen hierdurch um so mehr an Differenzirung gewinnen und an selbstständiger Existenzfähigkeit verlieren, je mehr Generationsstadien sie von der Eizelle entfernt sind; d. h. also, dass das oben aufgestellte Schema (Seite 45) ein berechtigtes ist.

---

1) Vergl. Descendenz und Pathologie, Virchow's Archiv Bd. 103. S. 1, 205 und 413.

III.

# Anaplasie.

Den Mitosen nnter pathol. Bedingungen hat man seit längerer Zeit mit Recht eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt, nnd es ist eine grosse Reihe sehr interessanter Arbeiten über Regeneration nnd Hypertrophie entstanden, hanptsächlich ans den Institnten von Arnold und Ziegler. Es ist jedoch nicht das Vorkommen von Mitosen unter pathol. Bedingungen, das hier besprochen werden soll, sondern ihre Formen bei pathol. Processen. Auch diesen Formen haben sich schon viele Forscher gewidmet, und ich verweise in Bezng auf die bis 1890 darüber erschienene Litteratnr auf meine Angaben in Virchow's Archiv Bd. 119. S. 300 und 301.

Es giebt aber noch eine Reihe von Pnnkten, die einer besonderen Aufklärung bedürfen. Sehr verbreitet finde ich die Ansicht, dass der Kernteilnngsprocess eingeleitet werde durch eine Vermehrung des Chromatins in der sog. rnhenden Zelle. Man vergleiche darüber die zahlreichen Arbeiten in Ziegler's Beiträgen zur pathol. Anatomie und anch bei Schmaus[1]) und an vielen anderen Orten findet sich dieselbe Anssage. Es ist ja zweifellos, dass in der sogenannten Ruhepause der Kern allmälig chromatinreicher wird. Aber dass ein solcher Vorgang als ein die Kernteilung besonders einleitender Process existire, kann ich in keiner Weise anerkennen. Alle die Angaben, die sich an diesen Stellen finden, erwecken den Schein, als habe man einen besonders chromatinreichen Kern als einen solchen zu betrachten, der sich zur Teilnng anschicke. Es ist aber erstens die Chromatinmenge in einem ruhenden Kern gar nicht zu beurteilen und zweitens ist man ausser Stande, vorherzuwissen, was aus einem ruhenden chromatinreichen Kerne wird. Derselbe kann sich in zwei oder anch in mehrere Teile teilen, er braucht sich aber auch gar nicht zu teilen, oder kann dnrch Chromatolyse zn Grunde gehen. Ueber die Bedentung und die Schicksale eines solchen Kernes kann man

1) Grundriss der pathol. Anatomie. S. 72.

also gar nichts aussagen. Um dieser Schwierigkeit zu entgehen, habe ich schon mehrfach darauf hingewiesen,[1]) dass es nur eine Möglichkeit giebt, den Chromatingehalt einer Zelle richtig zu beurteilen und das ist nicht während der sog. Ruhepause, sondern während der Teilung. Aber auch hier kommt es nicht auf die Länge und Dicke der Chromosomen an, sondern nur auf ihre Zahl.

Seit Roux[2]) die Behauptung aufgestellt hat, dass der Sinn der Kernteilungsfiguren in einer möglichst gleichmässigen Verteilung der chromatischen Substanz auf die Tochterzellen zu suchen sei, da hat man diese Behauptung allgemein acceptirt, obwohl Roux selbst seiner kleinen, sehr interessanten Schrift den Titel einer „hypothetischen Erörterung“ gegeben hat, und diese Hypothese ist allerdings so einfach, klar und zutreffend, dass man ihr nur ungern die Zustimmung versagen dürfte. Sie bringt uns aber in eigentümliche Conflikte, wenn wir einen zweiten Satz zu Recht bestehen lassen, der ebenfalls von einem grossen Teil der Forscher angenommen ist, nämlich den, dass das Chromatin der Träger der erblichen Anlagen der Zellen ist. Es giebt eine Zellteilung, bei der die Tochterzellen unter einander ganz verschieden sind und bei der dennoch, wenigstens in bei weitem den meisten Fällen das Chromatin ganz gleichmässig nach dem gewöhnlichen Gesetz der Karyokinese verteilt wird. Das ist die Bildung des Richtungskörperchens beim Ei. Dieser in neuerer Zeit so vielfach studirte Process ergiebt überall dasselbe: Auf dem Wege der regulären symmetrischen Kernteilung werden zwei Zellen von ganz verschiedenem Aussehen und Verhalten gebildet, eine grössere, befruchtungs- und entwicklungsfähige und eine kleinere, die zu Grunde geht. Die Befruchtung findet je nach der Tierart vor, meist aber erst nach Ausstossung der Richtungskörperchen statt. Das Richtungskörperchen erhält genau soviel Chromatin, als in dem Ei zurückbleibt, und doch sammelt sich um das Chromatin des Richtungskörperchens nur wenig Cytoplasma und die Zelle bleibt nicht lebensfähig. Das Sperma kann hierauf nicht elektiv wirken, da der Process abläuft ohne Rücksicht auf den Akt der Befruchtung. Das Chromatin kann aber diesen Einfluss auch nicht ausüben, da es genau in zwei gleiche Teile für das Ei und das Richtungskörperchen geteilt wurde. Selbst wenn wir aber der Nägeli-Hertwig'schen Anschauung folgen wollten, so müssten doch solche Bedingungen entweder vorhanden sein, wovon aber bei der Ausstossung des Richtungskörperchens, oder bei der inaequalen Eifurchung nichts zu bemerken, ja nicht einmal etwas zu vermuten ist, oder es müssten auch hier einige Idioblasten eine stärkere Valenz von

1) Virchow's Archiv Bd. 119. S. 299 u. ff., Bd. 123. S. 356 u. ff., Bd. 129. S. 436 u. ff.

2) Ueber die Bedeutung der Kernteilungsfiguren. Leipzig 1883.

der Mutterzelle aus erhalten als andere, d. h. es würde wieder eine asymmetrische Zellteilung ohne asymmetrische Chromosomenteilung stattfinden. Es können die erblichen Eigenschaften nicht ausschliesslich in der chromatischen Substanz liegen, sondern, sie müssen noch eine andere Grundlage besitzen. Es kann also eine gleichmässige Verteilung der Chromosomen nicht auch eine gleichmässige Verteilung des Idioplasmas gewährleisten.

Dafür sprechen auch die eigentümlichen Gesetze der Chromosomenzahl, wie sie bisher ermittelt wurde. Dieselbe hat sich bekanntlich ausserordentlich constant für verschiedene Tierklassen gezeigt. So fanden Flemming für Salamanderlarven[1]) 24 Chromosomen, eine Zahl, die von Rabl[2]) für die Epithelien und die Bindegewebskörperchen der Salamanderlarven bestätigt wurde. Retzius wies für die Epithelien des Proteus[3]) 16 Chromosomen nach. Schwarz fand[4]) in den Furchungskugeln der Forellen 24 Chromosomen und ebensoviele sah Plattner in den Hodenzellen der Pulmonaten.[5]) Boveri[6]) macht für die Furchungskugeln verschiedener Tiere folgende Angaben: Ascaris megalocephala (Typ. van Beneden) 2, (Typ. Carnoy) 4, Coronilla 8, Spiroptera strumosa und Ophiostomum mucron. 12, Filaroides mustelarum 16, Echinus microtuberc. und Sagitta bipunctata 18, Tiara 28, Pterotrachea, Carinaria und Phyllirhoë 32 Chromosomen. Häcker[7]) fand für alle Cyclopsarten 8 an den somatischen, 4 an den Genitalzellen. Die Säugetiere haben sämtlich eine viel grössere Anzahl von Chromosomen und da bei diesen und besonders auch beim Menschen die Zellen ausserordentlich klein sind, so ist eine Zählung bisher nicht gelungen. Hauser[8]) giebt die Zahl der Chromosomen in Magencarcinomen auf 8—12 an. Dass Zellen mit so geringer Zahl von Chromosomen in Carcinomen vorkommen, habe ich mehrfach beschrieben, sie gehören aber zu den Seltenheiten und können nicht als Typus bezeichnet werden. Die Uebersicht dieser Zahlen lehrt uns, dass man aus ihnen allein weder auf die Art des Tieres noch des Gewebes schliessen kann. Es ist jedoch zweierlei festgestellt, dass die Zahl der Chromosomen in den somatischen Zellen immer eine gerade sein muss. Diese Tatsache beruht auf dem Vorgang der Befruchtung, wie wir ihn in letzter Zeit durch van Beneden, Hertwig, Fol u. Boveri kennen gelernt haben. Besonders der letzte hat durch seine interessan-

1) Zellsubstanz, Kern- und Zellteilung. Leipzip 1882.
2) Morph. Jahrbücher. Bd. X.
3) Biolog. Untersuchungen. Stockholm und Leipzig 1881.
4) Medicinische Jahrbücher 1888. S. 315.
5) Arch. f. mikr. Anat. XXVI. p. 343 u. 599.
6) Zellen-Studien. Jena 1890. Heft 3. S. 60.
7) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 39. S. 556. 1892.
8) Das Cylinderepithelcarcinom. Jena 1890. S. 72.

ten Befruchtungsversuche kernfreier Eistücke unzweifelhaft nachgewiesen, dass die Chromosomen Träger der vererbungsfähigen Eigenschaften und ihre Zahl für die Form des Embryo von Wichtigkeit ist. Boveri hat aber auch[1]) bei Echinus microtuberculatus, sowie bei Ascaris megalocephala ausnahmsweise scheinbar ganz unregelmässige Chromosomenzahlen gefunden. Obgleich er sich bemüht, diese Zahlen auf einfache Weise zu erklären und die Zellen als normal weiter entwicklungsfähig hinzustellen, so ist doch nicht bewiesen, dass es sich hier nicht um pathologische Formen handelt.

Aus alle dem geht soviel hervor, dass wenn auch die Zahl der Chromosomen offenbar bei der Zellvererbung eine wichtige Rolle spielt, diese Zahl allein doch nicht die Art der Zelle bestimmt. Auf der anderen Seite können wir nicht annehmen, dass die Chromosomen sich in einer Zelle beliebig vermehren oder vermindern können, ohne dass die Art der Zelle verändert werde.

Dieser Zwiespalt scheint mir nur so zu lösen zu sein, dass der Körper, den wir als Chromosom nach Waldeyer's Vorgang bezeichnen und in dem wir ein bestimmtes Organ der Zellen sehen, nicht identisch ist mit chromatischer Substanz oder Chromatin. Chromatin ist in den Chromosomen enthalten, aber die Chromosomen bestehen aus mehr als Chromatin, vielleicht ist sogar das Chromatin nicht einmal das Wesentliche an den Chromosomen, eine Anschauung, die ja schon wiederholt geäussert wurde.

Wenn wir Umschau auf dem Gebiet der normalen Entwicklungsgeschichte halten, so tritt uns Chromosomenvermehrung nur da entgegen, wo Ei und Sperma sich verbinden und die Chromosomen so auf die doppelte Anzahl gebracht werden. Eine andere Chromosomenvermehrung kennt man in normalen Zellen nicht. Wohl aber ist es unter pathologischen Bedingungen bekannt, dass die Chromosomen aus sich heraus sich vermehren können. Während man früher zweifelhaft sein konnte, ob nicht vielleicht auch hierbei eine Art Befruchtungsprocess stattfinde, was sogar von einigen Autoren behauptet wurde,[2]) so ist neuerdings eine überzeugende Aufklärung durch die Versuche Hertwig's gekommen. Dieser Forscher wies nach,[3]) dass unter dem Einfluss von äusseren Reizen eine bereits beginnende Zellteilung unterdrückt werden kann, wobei der Kern zum Ruhestadium zurückkehrt. Wenn dann die

1) A. a. O. S. 35 und S. 61

2) Klebs, Die Bildung des Kernchromatins. Fortschritte der Med. VI. 1888, und Schleich, Ueber die Aetiologie der Geschwülste. Berlin 1889.

3) Ueber den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluss äusserer Agentien. Jena 1887. Ueber pathol. Veränderung des Kernteilungsprocesses in Folge experimenteller Eingriffe. Internationale Beiträge zur wissenschaftl. Med. I. S. 195.

Wirkung des Reizes aufhört, so tritt die Teilung ein, dann aber häufig gleich mit vermehrten Chromosomen in 4 Teile. Diese Entdeckung scheint mir für unsere Betrachtung von der grössten Wichtigkeit, denn dadurch sind die pluripolaren Mitosen, wie sie seit langer Zeit vielfach beschrieben wurden und wie ich solche aus menschlichem Material in Fig. 69—71 wiedergebe, hinlänglich erklärt und als Producte eines pathologischen Processes gekennzeichnet. Sie finden sich sowohl bei Tieren als beim Menschen bei pathologischer Regeneration, Hyperplasien (Fig. 69 und 70), Entzündung und ganz besonders häufig bei Carcinomen (Fig. 71). Viel schwieriger als diese pluripolaren Riesenzellen, sind die bipolaren hyperchromatischen Figuren zu deuten. Ich sah dieselben mehrmals in Geschwülsten, sowohl gutartigen als bösartigen und gebe in Fig. 75 und 76 Beispiele davon. Die Fig. 75 entstammt einer gewöhnlichen Warze vom Halse eines Kindes. Die Fig. 76 ist die grösste menschliche Zellteilungsfigur, die ich überhaupt gesehen habe. Sie stammt aus einem Sarkom der Nebenniere und kam erst 30 Stunden nach dem Tode zur Fixirung. Man sieht, wie gut sich noch die achromatische Spindel erhalten hat. Es ist dies übrigens von allen die einzige Figur, die nicht lebenswarm fixirt wurde. Es entsteht nun die Frage, hat man es hier mit einer neuen Zellart zu tun, oder sind auch dies nur pathologische Formen, die durch einen Hemmungsreiz aus den normalen Zellen hervorgegangen sind. Da diese Zellen stets vereinzelt vorkommen, so glaube ich annehmen zu können, dass das letztere der Fall ist, dass es sich um teilungsbedürftige Zellen handelt, deren Teilung so lange gehemmt wurde, bis die Chromosomen auf eine grosse Zahl angewachsen waren, ohne dass sich die Attractionssphären teilten. Es kann jedoch auch zu einer Versprengung der Chromosomen in der ganzen Zelle kommen, wobei dann die Chromosomen unregelmässige Gestalten annehmen, und sich schliesslich in der Zelle auflösen. Derartige Zellen sind besonders in Carcinomen häufig, und ich habe eine solche in Virchow's Archiv Bd. 123. Taf. X. Fig. 15 abgebildet. Die hyperchromatischen Zellen, d. h. solche mit vermehrter Chromosomenzahl haben also vorzugsweise zwei Schicksale; entweder wird die Chromosomenzahl durch pluripolare Teilung auf ihren ursprünglichen Stand zurückgebracht, oder die Zelle geht zu Grunde. Ausnahmsweise können auch hyperchromatische Tochterzellen entstehen.

Wie verhält es sich nun mit der Verminderung der Chromosomenzahl? Entwicklungsgeschichtlich kennen wir diesen Vorgang nur bei der sogenannten Reductionsteilung. Diese ist für viele Tierarten an den Ei- und Spermazellen nachgewiesen von Flemming,[1]) Platner,[2])

1) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 29 u. 37.

2) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 33.

Henking,[1]) Häcker,[2]) Jschikawa,[3]) Boveri,[4]) vom Rath,[5]) und für Pflanzen von Gnignard.[6]) Der Name selbst rührt von Weismann[7]) her und der Process spielt bei der Reifnng des Eies und des Spermas eine hervorragende Rolle.[8]) Er besteht darin, dass auf eine Zellteilung, noch bevor der Kern wieder in Ruhe tritt, sofort eine zweite Zellteilung folgt, wodnrch die Zahl der Chromosomen auf die Hälfte redncirt wird. das Ei wird dadurch befruchtnngsbedürftig, die Spermazelle befruchtungsfähig, und dnrch Zusammentreten dieser beiden Zellen wird dann die definitive Zahl der Chromosomen wieder hergestellt. Boveri (a. a. O.) hat beobachtet, dass anch durch Zugrnndegehen einzelner Chromosomen die Zahl derselben vermindert werden kann. Bei diesem Process der Verminderung der Chromosomen, dem einzigen, den wir überhaupt im normalen Zellleben kennen und mit einiger Sicherheit verfolgen können, wird die Zelle wesentlich in ihrer Natur geändert. Es entsteht während dieses Processes, ob durch denselben ist noch nicht erwiesen, ans einer somatischen Zelle eine solche mit selbstständiger Existenz nnd Entwicklungsfähigkeit. Die Chromosomenverminderung hat also anf den Charaktor dor Zellen einen entschiedenen Einfluss, den wir den pluripolaren Zellteilungen, die ja anch in gewissem Sinne eine Chromosomenreduction darstellen, nicht znerkennen können. Denn hier handelt es sich nur um die Wiederherstellung des Znstandes qno ante, während es sich bei der eigentlichen Rednctionsteilnng nm eine Veränderung der Zellart handelt.

Reductionsteilungen wie bei den Geschlechtszellen sind nun, selbst unter pathologischen Verhältnissen, an anderen Zellen ganz unbekannt, d. h. es ist nirgends nachgewiesen, dass auf eine Zellteilnng sofort, ohne Stadium der Ruhe und ohne abermalige Halbirnng der Chromosomen, eine neue Zellteilung folge. Wohl aber ist eine Verminderung der Chromosomen bekannt nnd zwar in den bösartigen Geschwülsten.

Bevor wir auf die Zellteilnngsvorgänge in Geschwülsten näher eingehen, ist es notwendig, einige Betrachtungen über die Definition derselben nnd speciell über den Begriff des Carcinoms anzustellen. Die Einen, Virchow an der Spitze, geben die Definition vom rein morphologischen Standpnnkt, sie sehen in den Carcinomen alveoläre Geschwülste,

1) Zeitschrift f. wiss. Zool. Bd. 49, 51 n. 54.

2) Zool. Jahrbücher Bd. V., Abt. für Anatomie.

3) Vergl. Weismann, Ueber die Zahl der Richtnngskörperchen. Jena 1887.

4) Zellstndien. Jena 1887, 1888 n. 1890.

5) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 40.

6) Annales des sciences nat. Botaniqne I. 14. 1891.

7) Ueber die Zahl der Richtungskörper und über ihre Bedeutnng für die Vererbung. Jena 1887.

8) Vergl. anch Hertwig, Zelle und Gewebe. S. 189 n. ff.

die heteroplastisch in andere Gewebe eindringen. Die Carcinome ahmen Organe nach und werden deshalb organoid genannt. Im Gegensatz dazu sind die Sarcome histoide Geschwülste, die um jede Zelle eine Intercellularsubstanz bilden und nach der Art eines Gewebes geformt sind, dabei aber ebenfalls heteroplastisch vordringen können. Diese zuerst von Virchow sehr klar gegebene Definition wurde dadurch verschoben, dass der Nachweis geführt wurde, dass die Carcinomzellen ihren Ursprung von den Epithelzellen nehmen, und es folgte dann bald der zweite Nachweis, dass die Sarcomzellen ihren Ursprung von Zellen der Bindesubstanzreihe herleiten. D. h. eigentlich wurden die Beweise hierfür nur für einen Teil der Geschwülste geführt und man benannte nun diejenigen heteroplastischen Tumoren, die man von den Epithelien ableitete, als Carcinome, diejenigen von den Bindesubstanzen als Sarcome. Da man aber unter den letzteren auch zahlreiche alveoläre Geschwülste fand von typisch organoidem Bau, so genügte der Ausdruck Sarcom nicht mehr, sondern man musste neue Worte bilden. So entstand das Alveolarsarkom. Dass hiermit bei der in den meisten Fällen bestehenden Unsicherheit der Histogenese eines Tumors etwas Practisches geschaffen sei, kann man nicht behaupten und man wird darin bestärkt, je mehr man die neuere Litteratur über diese Dinge durchsieht. Man liest z. B. bei Amann jr.:[1] „Wir müssen eben nur dann von einem Carcinome sprechen, wenn wir mit vollkommener Sicherheit den Nachweis liefern können, dass die Neubildung von einem Epithel ihren Ursprung nimmt, während wir bei einem seiner Gestaltung nach im allgemeinen vielleicht gleichartigen Tumor von einem Endotheliom sprechen müssen, wenn der Ausgangspunkt desselben von den Endothelien nachgewiesen ist.“ Wenn das nachgewiesen ist, so ist es ja recht schön und wir befinden uns ausser allen Nöten, aber in wie viel Fällen ist das möglich? Wenn das so leicht wäre, wie es Amann trotz seiner ausführlichen und sehr sorgfältigen Untersuchung darstellt, so wäre wohl der Streit über die Histogenese der Carcinome und Sarcome gar nicht entstanden, oder doch wohl längst entschieden. Aber jeder Tumor birgt wieder neue Schwierigkeiten, jeder bietet andere Verhältnisse dar, und dazu kommt, dass man in den seltensten Fällen einen Tumor so vollständig und unter so günstigen Bedingungen, wie sie Amann verlangt, zur Untersuchung erhält; und doch wird das Verlangen nach einer Diagnose an den Anatomen gestellt und muss auch erfüllt werden.

Der auf Seite 51 derselben Schrift angegebene Weg dahin zu gelangen, kann doch kaum practisch als durchführbar erscheinen: „Für die Feststellung dieser Tatsache genügt natürlich die Untersuchung

1) Neubildungen der Cervicalportion des Uterus. München 1892. S. 50.

kleinerer Stücke aus irgend einer Gegend der Geschwulst nicht, sondern man wird gerade Stellen aufsuchen müssen, welche die Anfangsstadien der Geschwulstbildung zeigen, man wird besonders an den Geschwulstgrenzen genau darauf zu achten haben, wie sich die einzelnen Gewebselemente: Bindegewebe, Endothel, Epithel sowohl im gesunden als auch im veränderten Gewebe verhalten und vor allem wird es sich darum handeln, den Uebergang der einen oder anderen Gewebselemente des Organs in die Geschwulstelemente nachzuweisen und die Proliferationsvorgänge der betreffenden Gewebsart durch entsprechend reichlichen Mitosenbefund zu illustriren." In Ausnahmefällen mag es ja möglich sein, einen Teil dieser Bedingungen zu erfüllen, aber dass man bei noch so genauer Untersuchung unter dem Mikroskop den „Uebergang der Gewebselemente des Organs in die Geschwulstelemente" beobachten kann, muss ich durchaus in Abrede stellen. Man kann darüber wohl Theorien aufstellen, und Vermutungen vorbringen, aber einen sicheren Boden für die Einteilung der Geschwülste wird man daraus nicht gewinnen. Herr Amann möge mir verzeihen, dass ich gerade an seiner Schrift diese Sache exemplificirt habe. Seine sehr sorgfältige Untersuchung, die ich in keiner Weise anzweifeln oder herabsetzen möchte, ist nur gerade die letzte monographische Bearbeitung dieser Art, die mir zu Gesicht kam. In vielen anderen, die hier nicht alle citirt werden können, ist es nicht anders.

Es ergab sich bei diesen Betrachtungen nun ferner die Schwierigkeit, was als Epithel, was als Bindesubstanz aufzufassen sei. Das Wort Epithel, das bekanntlich von Ruysch herrührt, und nichts bedeutete als die Haut auf der Brustwarze,[1]) wurde gleichzeitig[2]) auf die Schleimhaut des Darmes übertragen.[3]) Solange man nun mit Epithel, nur der Situation nach, jede einen Hohlraum auskleidende Haut, und mit Epithelzellen, die diese Haut zusammensetzenden Zellen bezeichnete, war alles klar und verständlich. Erst als man anfing mit Epithel ein bestimmtes Gewebe zu bezeichnen, als man das Wort in einen principiellen Gegensatz zu den Bindesubstanzen brachte, entstand die Verwirrung. Die Normalanatomen haben diesen Uebelstand bald eingesehen. So sind Quain schon 1882 in der neunten Ausgabe seines Buches und Gegenbaur 1885 in seinem Lehrbuch zu der rein lokalistischen Bedeutung des Wortes zurückgekehrt und nennen alles Epithel, was einen Hohlraum auskleidet oder eine Fläche bedeckt. In Kölliker's klassischem Handbuch der Gewebelehre (Bd. I. 1889) ist unter der Einteilung der

1) Thesaurus anat. III. Amstel. 1703. p. 26.

2) Ebenda X. p. 11, 13.

3) Vergl. Virchow über die Orthographie des Wortes „Epithel". Sein Archiv Bd. 11. p. 465.

Gewebe das Wort Epithel nicht mehr zu finden. Die Pathologen aber halten mit grosser Zähigkeit an dem Epithel als Gewebsart fest, und da ausser der Situation sich keine genügende Definition finden liess, so griffen sie die His'sche Keimblatttheorie auf und versuchten die Geschwülste bis auf die Keimblätter zurückzuführen. So entstanden die Ausdrücke Archiblastom und Parablastom.[1]) Nun sollten zu den Archiblastomen die Carcinome, zu den Parablastomen die Sarcome gehören. Es ist aber nicht zu verkennen, dass damit dieser neue Begriff des Carcinoms sich weder mit dem alten morphologischen, noch mit dem späteren genetischen (vom Epithel stammend) deckt. Denn das Parablast (in dem Waldeyer'schen Sinne) bildet exquisite Epithelien, aus denen alveoläre Geschwülste hervorgehen können, wie z. B. in den Nebennieren und am Gefässplexus des Gehirns; und das Archiblast bildet ein Gewebe, das in fertigem Zustand entschieden den Bindesubstanzen zugezählt werden muss, das ist die Gliasubstanz; es wird aber niemandem einfallen wollen, die Gliome den Carcinomen zuzuzählen. Klebs hat sich desshalb so geholfen, dass er noch Neuroblastome als dritte Gattung abscheidet, während Ziegler[2]) die Gliome sich einfach aus dem mittleren Keimblatt entwickeln lässt, und zu den Bindesubstanzgeschwülsten zählt. Da jedoch die ganze Parablasttheorie wieder ins Wanken gekommen ist, so erscheint auch die Grundlage einer solchen Geschwulsteinteilung durchaus unsicher. Aber auch Unterscheidungen wie Epitheliom und Endotheliom können wir nicht anerkennen, so lange nicht Epithel und Endothel als Gewebsart anerkannt werden kann. Sowie sich aus einer Epithelschicht oder aus einer Endothelschicht, wenn man diesen Namen, der sich ja practisch bewährt, beibehalten will, eine Geschwulst entwickelt, so verlieren diese Zellen eben die Eigenschaften, die uns berechtigten sie Epithelien und Endothelien zu nennen.

Es giebt in der That für mich keine Möglichkeit, eine gemeinsame Definition für alle Epithelien zu finden, als diejenige, die von der Situation der Zelle ausgeht, und ich sehe auch nirgends in der Litteratur einen einigermassen ausreichenden Versuch dazu gemacht, obwohl überall von epithelialen und sogar von epithelioiden Zellen die Rede ist. Waldeyer sagt:[3]) „Ich fasse hier den Begriff Epithelien in dem weiteren Sinne, wonach darunter alle diejenigen Zellen verstanden werden, welche aus dem oberen oder unteren Keimblatte, oder aus dem sog. Keimepithel ihre Entstehung verdanken.“ Angenommen diese Herkunft sei überall ganz sicher gestellt, woran soll man nun diese Zellen von solchen anderen Ursprungs unterscheiden? Die Berechtigung einer solchen Ein-

1) Klebs, Allgemeine Pathologie. Jena 1889. S. 573, 737 u. a.
2) Allgemeine Pathologie. 7. Aufl. 1892.
3) Sammlung klin. Vorträge No. 33. Ueber den Krebs. S. 176.

teilung ist ja anzuerkennen, aber ich verstehe nicht, wie man daraus den Begriff eines „epithelialen Charakters“ ableiten will. Denn „Charakter“ ist eine Eigenschaft, die einem Gegenstande innewohnt, und sich durch die Form oder durch die Funktion irgendwie äussern muss, auch wenn man diesen Gegenstand, lösgelöst von seiner Umgebung, an und für sich betrachtet. Die Situation kann hier also nicht massgebend sein, auch nicht die Herkunft. Nun wird aber sogar der Begriff des epithelialen Charakters auf die Geschwülste übertragen. So sagt z. B. Ribbert,[1]) dass die Carcinomzellen auch in den jüngsten Metastasen ihre ursprünglichen epithelialen Charaktere beibehalten, und Karg sagt:[2]) „Aus der Epithelzelle aber kann, trotz aller Einflüsse, die sie von aussen treffen mögen, nie etwas Anderes werden, als wieder eine Epithelzelle.“ Selbst aber die eifrigsten Anhänger dieser Theorien geraten in Verlegenheit, wenn man sie fragt, wie sie diese Zellarten unterscheiden wollen. Wie soll man eine Zelle noch als Epithelzelle erkennen, wenn sie rund herum von ihres Gleichen, oder von anderen Zellen eingeschlossen ist, was doch alle diejenigen verlangen, die die Carcinomzellen auch, z. B. in einer Lymphdrüsenmetastase, als epitheliale bezeichnen? Auf solche Fragen erhält man dann stets die Antwort, wie sie auch Amann (a. a. O.) giebt: unterscheiden kann man die Epithel- von den Endothelzellen nicht, aber man muss ihre Histogenese feststellen.

Was diese nun betrifft, so hat sie ja unzweifelhaft die allergrössten Fortschritte gemacht, seit Thiersch[3]) nachwies, dass die Hautkrebse sich aus der Epidermis entwickelten und mit aller Vorsicht die Vermutung aussprach, dass auch ähnliche Verhältnisse bei den übrigen Carcinomen bestehen möchten, eine Tatsache, die dann von Waldeyer[4]) bewiesen wurde, der gleichzeitig für eine Reihe von Carcinomen dartat, dass ihre Metastasen durch directe Verschleppung von Zellen aus dem Mutterkrebs entstanden. Die Thiersch-Waldeyer'schen Anschauungen wurden durch zahlreiche Arbeiten bestätigt, besonders auch noch neuerdings durch die sehr sorgfältige Untersuchung Hauser's.[5]) Wenn man unter „Parenchym“ ganz allgemein diejenigen Zellen eines Organes versteht, die dasselbe charakterisiren, also unter Leberparenchym die Galle absondernden Zellen, unter Nierenparenchym die Harn absondernden Zellen, unter Hautparenchym die Epidermis, unter Schleimhautparenchym die Schleimhautepithelien u. s. w., so kann man sagen, dass durch die

1) Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 42. S. 1183.
2) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 34. S. 144.
3) Der Epithelialkrebs. Leipzig 1865.
4) Virchow's Archiv. Bd. 55.
5) Das Cylinderepithel-Carcinom. Jena 1890.

Arbeiten der oben genannten Forscher erwiesen wurde, dass **das Parenchym der Carcinome aus dem Parenchym der Mutterorgane, das Stroma der Carcinome aus dem Stroma derselben sich entwickelt.** Diesen Satz kann man, soweit ich sehe, als feststehend betrachten, und ich will gleich hinzufügen, dass ich auch den anderen wenigstens für die Carcinome und den grössten Teil der Sarcome als gesichert ansehe, dass nämlich die Metastasen sich durch Transplantation vom Primärtumor aus entwickeln. Wenn ich von den wenigen Fällen absehe, bei denen sich eine Transplantation direct nachweisen lässt, so scheint mir diese Anschauung ganz besonders durch die Specificität der Zellen gestützt zu werden. Denn aus derselben ist es gar nicht möglich zu erklären, wie z. B. aus Lymphdrüsen-, Leber-, Lungenzellen u. s. w. dieselben Krebszellformen entstehen sollten, wie in dem primären Oesophaguskrebs, oder wie in einer Lymphdrüse bei primärem Mastdarmcarcinom Zellen mit Schleimbechern sich bilden sollten.

Wie steht es nun in dieser Beziehung mit den Sarcomen? Ich glaube, dass hier vieles zusammengeworfen wird, was man scharf trennen müsste. So halte ich dafür, dass man jene Formen der Lymphosarcome, die zu einer allgemeinen diffusen „Sarcomatose" führen, mit der Zeit von den echten Sarcomen trennen und den Infectionsgeschwülsten zurechnen wird, ähnlich, wie dies jetzt schon bei Perlsucht und Gummiknoten geschieht, wozu man auch bei den leukämischen Geschwülsten neigt. Bei allen Sarcomen aber, die sich aus einer specifischen Bindesubstanz z. B. Knorpel, Knochen, Lymphdrüsen, Periost u. s. w. oder aus Muskeln, Glia, Gefässepithelien u. s. w. entwickeln, kann man, gerade wie bei den Carcinomen deutlich zweierlei Gewebe unterscheiden: ein Stroma, das als Stützsubstanz dient, und die Gefässe trägt und ein Parenchym, nach dem wir dem Tumor den Namen geben als Chondro-, Osteo-, Glio-, Lympho-, Myxo- u. s. w. Sarcom. Wenn sich dies Parenchym häufig weniger scharf gegen das Stroma absetzt, als dies in Carcinomen der Fall ist, so hat das seinen Grund darin, dass diese Gewebe dem Stromabindegewebe viel näher verwandt sind, sowohl entwicklungsgeschichtlich, als auch ganz besonders durch ihre Fähigkeit, eine Intercellularsubstanz zu bilden. Ist diese Verwandtschaft eine sehr nahe, wie bei den Fibrosarcomen, Myxosarcomen u. s. w., so wird es oft schwierig sein, Parenchym von Stroma zu trennen, und in manchen Fällen, bei denen sich die Gefässwandungen unmittelbar an des Geschwulstbildung beteiligen, fehlen den Gefässen in den Sarcomen besondere Wandungen und das Blut circulirt einfach in Hohlräumen des Geschwulst selbst. Ist aber die Verwandtschaft eine sehr entfernte, wie bei den Gefässepithelien und dem Bindegewebe, so entstehen die scharf gegeschiedenen alveolären Geschwülste, die man Alveolarsarcome oder auch Endotheliome genannt hat, und die man meiner Ansicht nach mit der-

selben Berechtigung zu den Carcinomen rechnen kann und vielleicht muss. Es ist hierdurch gezeigt, dass auch scheinbar histioide Geschwülste in Wirklichkeit organoid sein können, denn ob das Parenchym einer Geschwulst aus Abkömmlingen der Epidermis, des Leberparenchyms, der Darmschleimhaut u. s. w. oder der Knochen-, Knorpel-, Endothelzellen u. s. w. besteht, darin kann ich keinen principiellen Unterschied finden.

Wir stehen hier vor der eigentlichen Schwierigkeit, Carcinome von Sarcomen zu trennen. Selbst wenn man dem rein morphologischen Einteilungsprincip huldigt, wird man immer wieder auf Formen stossen, von denen man nicht sicher angeben kann, ob dieselben zu den Carcinomen, oder zu den Sarcomen zu rechnen sind. Ja es geht so recht aus diesen Betrachtungen hervor, dass es weder eine morphologische, noch überhaupt eine principielle Grenze zwischen Carcinom und Sarcom giebt. Diese Grenze wird immer willkürlich verschoben werden und in der Tat giebt es wohl kaum 2 Forscher auf diesem Gebiete, die die Grenze genau an dieselbe Stelle verlegen. Man muss sich desshalb auch einmal die Frage vorlegen, ob es überhaupt von Wichtigkeit ist, diese beiden Worte beizubehalten. Der Praktiker hat dabei ein sehr geringes Interesse, er verlangt zu wissen, ob eine Geschwulst gutartig oder bösartig ist; wir finden desshalb auch in der Praxis sehr häufig den Namen Krebs, ganz unbekümmert um die histologische Structur, für jede bösartige Geschwulst. In Frage kommen also nur die Anatomen und ich meinesteils trage kein wissenschaftliches Bedenken, die Ausdrücke, die ja so wie so unseren heutigen Vorstellungen von „Krebschaden“ und „Fleischgeschwulst“ nicht entsprechen, preiszugeben. Wenn ich trotzdem befürworte, dieselben beizubehalten, so entspringt das der Achtung vor historisch gesicherten Begriffen, die es ermöglichen, eine gegenseitige Verständigung herbeizuführen. Und wenn es auch in manchen Fällen nicht möglich ist, sich zu entscheiden, ob man es mit dem einen oder dem anderen zu tun hat, so haben sich doch die Ausdrücke im Verkehr mit den Praktikern ausserordentlich bewährt. Behält man nun aber die Ausdrücke Carcinom und Sarcom bei, so sehe ich nur das eine mögliche Unterscheidungsprincip, nämlich das rein morphologische, unbekümmert um Histogenese und Aetiologie. Eine gesicherte Aetiologie würde ja zweifellos zu einem anderen und vielleicht besseren Einteilungsprincip führen, damit würden aber wahrscheinlich dann auch die Ausdrücke Carcinom und Sarcom fallen. Ich werde also in Folgendem unter Carcinom diejenigen Geschwülste verstehen, deren Parenchymzellen keine Intercellularsubstanz bilden und dadurch mit dem Stroma nicht in organische Verbindung treten, während ich Sarcome diejenigen nenne, deren Parenchymzellen eine Intercellularsubstanz bilden und dadurch mit dem Stroma in directe Continuität treten. Dem ist noch in beiden Fällen der Begriff der Bös-

artigkeit hinzuzufügen, worauf ich noch später zu sprechen komme. Nur auf diese Weise scheint es mir möglich aus dem Chaos der Adenocarcinome, Carcinome, Alveolarcarcinome und Sarcome u. s. w. herauszukommen.

Wenn wir nun die Stromazellen mit denen des Muttergewebes vergleichen, so finden wir hier keinen Unterschied, ausser demjenigen, der durch Entzündung oder regressive Metamorphosen gesetzt wird, und den wir als secundär und nicht unmittelbar zur Sache gehörig betrachten müssen. In der Tat zeigen auch die im Stroma der Geschwülste auftretenden Mitosen keine Abweichungen von den bei der Entzündung, Regeneration und Hyperplasie im Bindegewebe und an den Gefässen vorkommenden Zellteilungsvorgängen. Ich füge noch weiter hinzu, dass die Stromabildung in den Metastasen nicht auf das Mutterorgan zurückzuführen ist. Meiner Erfahrung nach stimmt das Stroma der Metastasen stets mit dem des betreffenden Organes überein, in dem sich die Metastasen befinden, und ist deshalb von diesem abzuleiten. Ich werde darin durch die Form der darin befindlichen Mitosen bestärkt.

Anders ist es aber im Parenchym. Seit man erkannte, dass die Geschwülste nicht etwas dem Körper Fremdes, sondern dass sie aus echten Körperzellen zusammengesetzt waren, besonders aber seit man bemüht war, die Herkunft des Geschwulstparenchyms aus dem Parenchym der Organe herzuleiten, da hat man stets die Aehnlichkeit der Geschwulstzellen mit den Organzellen betont, und die Vorstellung von dieser Uebereinstimmung scheint so die Ueberhand gewonnen zu haben, dass die tatsächlich existirenden Unterschiede vielfach als nebensächlich, oder als zufällige pathologische Veränderungen betrachtet wurden. Dahin deuten auch die oben (S. 71) angeführten Aeusserungen Ribbert's und Karg's von der Erhaltung der epithelialen Charaktere der Carcinomzellen. Wie ich mich schon an anderer Stelle[1]) und auch weiter oben (Seite 70) über den Begriff Epithel ausgesprochen habe, so verstehe ich darunter lediglich (sowie es auch in Disse's Grundriss der Gewebelehre. Stuttgart 1892 geschieht) die Hohlräume oder Oberflächen bedeckenden continuirlichen Zellschichten, deren einzelne Zellen cylinderförmig, kubisch, flimmernd oder sonstwie sind, aber keinen im übrigen gemeinsamen Charakter besitzen, und sie hören auf, Epithelien zu sein, wenn sie in eine andere Situation geraten, wenn sie, z. B. beim Medullarkrebs dichte, die Gewebsspalten ausfüllende Zellhaufen bilden, oder wie beim Skirrhus einzeln oder zu langen Reihen angeordnet von derbem Bindegewebe allseitig eingeschlossen sind.

Nun könnte man erwidern, dass es sich hier nur um einen Wortstreit handle, und dass mit „epithelialem Charakter“ die jedesmalige

1) Virchow's Archiv. Bd. 129. S. 442.

Eigenschaft dos betreffenden Epithels gemeint soi, aus dem der Krebs sich gerade entwickelt habe. Aber anch dem kann ich mich nicht anschliessen, vielmehr muss ich annehmen, dass der Charakter des Mutterparenchyms in dem Krebsparenchym häufig ganz verloren geht, ja dass sogar die Metastasen in ihrem Charakter nicht immer mit dem Primärtnmor übereinstimmen. Freilich giebt es Carcinome die das Muttergewebe in überraschender Genauigkeit nachahmen. So stellt die Fig. 77 einen Epidermiskrebs vom Lippenrande dar mit der vollkommenen Struktur einer normalen Epidermis. Die Epithelzapfen sind nnr länger, sie erstrecken sich tief in die Cutis, die mit Rundzellen reichlich infiltrirt ist. Die Oberfläche eines solchen Tnmors ist von verhornten Zellen bedeckt, sie pflegt nicht ulcerirt, höchstens etwas excoriirt zu sein, häufig aber unter centraler fortschreitender Narbenbildung in dor Peripherie immer weiter um sich zn greifen. Solche Carcinome sind nicht gerade hänfig, aber sie sind den Chirurgen wohl bekannt und eigentlich nur an ihrem Verlauf zu diagnosticiren. Dasselbe gilt von Dickdarmkrebsen, wie oin solcher in Fig. 80 abgebildet ist. Die Nachahmung der normalen Darmschleimhant geht so weit, dass sogar Becherzellen in dem Epithel der deutlichen Drüsenschläuche vorhanden sind. Nur der Verlauf, der hior mit dem Tode des Patienten durch Recidive endigte, rechtfertigt die Diagnose Carcinom, das histologische Bild dürfte kanm von dem einer polypösen Schleimhauthypertrophie zu nnterscheiden sein. Dieselben Verhältnisse lassen sich auch an anderen Organen beobachten, falls die Zellen morphologisch gut charakterisirte functionelle Eigenschaften besitzen, d. h. wenn man der fixirten einzelnen Zelle ihre Bestimmung im Leben ansehen kann, wie bei den Epidermiszellen die Verhornnng, bei den Darmzellen die Schleimabsondernng. Viele andere Zellarten besitzen aber solche Eigenschaften nicht, nnd an diesen ist es schwer oder unmöglich zn domonstriren, wio weit die von ihnen ausgehenden Carcinome die primären Eigenschaften des Gewebes beibehalten haben. Ausnahmsweise gelingt dies indessen doch. So habe ich einen primären Leberkrebs beobachtet nnd in der Berl. klin. Wochenschrift 1890. No. 6 publicirt, an dessen Parenchymzellen sich noch eine deutliche Absonderung einer Galle ähnlichen grünen Flüssigkeit zeigen liess. In einem bekannten Falle von Perls[1]) fand sich sogar diese Absondernng in den Metastasen erhalten.

Nnn kommen wir aber weiter zu Carcinomen, deren Paronchym von dem des Muttergewebes schon erheblicher abweicht, jedoch noch nicht so weit, dass man ihren Ursprnng nicht noch mit einiger Sicherheit zn erkennen vermöchte. Als Beispiele gebo ich in den Fig. 78 und 81 zwei Carcinome der Epidormis und des Darms. Fig. 78 stellt ein typi-

1) Virchow's Archiv. Bd. 56. S. 436.

sches Cancroid der Wange dar. Die Verhornung ist eine ziemlich vollständige, unterscheidet sich aber von der der Fig. 77 dadurch, dass Zellen mit Keratohyalinkörnern fast vollständig fehlen. Ausserdem erweist sie sich als weniger widerstandsfähig gegen äussere Schädignngen, denn die Oberfläche dieses Carcinoms war ausgedehnt nlcerirt. Während man bei Fig. 77 kaum im Zweifel sein könnte, dass es sich um einen Tumor der Epidermis handelt, könnten bei Fig. 78, wenn sonstige Angaben fehlen, schon Zweifel auftreten, ob man es mit einem Cancroid der Epidermis, des Oesophagus oder sonst eines Organes zu tun hätte. Etwas Aehnliches sehen wir bei Darmkrebsen. Die Fig. 81. zeigt einen Cylinderzellenkrebs des Dickdarms. Drüsenlnmina sind deutlich noch zu erkennen, das Epithel — hier kann man noch von solchem sprechen — ist stellenweise einschichtig, stellenweise mehrschichtig. Becherzellen oder sonst für den Darm charakteristische Eigenschaften der Zellen fehlen, so z. B. der scharfe, doppelt contnrirte Zellensanm, der bei dem Krebs der Fig. 80 noch deutlich sichtbar war. Man würde dieses Carcinom der Fig. 81 ebensogut für ein Cylinderzellenadenom eines anderen Organes halten können. Eine noch grössere Abweichnng von dem Muttergewebe zeigen die Carcinome der Fig. 79 und 82. Fig. 79 ist wieder ein Epidermiskrebs des Lippenrandes, Fig. 82 ein Carcinom des Dickdarms. Die Zellen erinnern nnr noch ganz entfernt an das Muttergewebe. In dem Lippenkrebs findet man noch hier nnd da einen schwachen Ansatz zur Verhornnng, spärliche Spuren von Zacken an den Rändern der Zellen deuten auf ihren Ursprung von Riffzellen. In dem Darmkrebs sind die Zellen nnr noch undentlich cylindrisch, meist knbisch oder polymorph. Deutliche Drüsenlumina finden sich nur noch spärlich, Die Zellen hekleiden meist in mehreren Schichten die Hohlränme, und bilden stellenweise solide Zapfen, der reine Medullarkrebs ist fast erreicht. Diese 6 Beispiele, jo 3 von 2 Organen zeigen also, dass das Krebsparenchym nicht immer den Charakter des Mnttergewebes in gleicher Weise nachahmt, dass es denselben sehr ähnlich sein, aber anch sehr erhehlich von ihm abweichen kann, und man kann vorschiedene Grade der Abweichung nnterscheiden, so dass man eine Skala aufstellen könnte, dio mit Carcinomen geringster Abweichnng beginnen und mit solchen der stärksten schliessen würde.

Wenn man nnn von ein und demselben Krebs verschiedene Metastasen untersucht nnd wählt hierzn ein Carcinom, das in der Primärgoschwulst nur geringe Abweichung von dem Muttergewebe zeigt und aus einem Organ sich entwickelt, dessen Zellen morphologisch gut charakterisirte biologische Eigenschaften haben, so findet man nicht selten, dass von Metastase zu Metastase ähnliche Veränderungen entstehen, wie wir sie oben in der Reihe einzelner Carcinome mit steigender Abweichnng vom Mnttergewebe gezeigt haben. Nohmen wir als

Beispiel ein Cancroid des Oesophagus. Der Primärtumor ist in Fig. 83 wiedergegeben. Wir sehen in dem Bilde grosse Parenchymzapfen mit Zellzwiebeln und centraler Verhornnng, ähnlich wie bei dem Cancroid der Hant in Fig. 78. Die Fig. 84 ist einer Mediastinallymphdrüse entnommen, die nicht weit entfernt von dem Primärtumor lag. Die verhornten Zwiebeln sind hier weit seltener, das Parenchym ist in grossen Zellhaufen angeordnet, deren einzelne Zellen polymorphe Beschaffenheit zeigen. Die Fig. 85 gehört zn demselben Falle und entstammt einer Mesenterialdrüse. Die Configuration des Carcinoms ist eine ganz andere geworden, das Parenchym bildet ein viellappiges von spärlichen Bindegewebszügen dnrchsctztes Gebilde. Einige concentrisch angeordnete Zellen deuten noch auf eine Neigung, zwiehelförmige Zellkugeln zn bilden, es kommt aber nicht mehr znr Ausbildung derselben. In diesem Stadium hat der Krebs ein ähnliches Aussehen, wie die bei etwas stärkerer Vergrösserung wiedergegebene Fig. 79. Ein anderes Beispiel ist in den Fig.. 86, 87 und 88 vom Magen gegeben. In Fig. 86 haben wir das typische Adenocarcinom des Magens mit cylinderförmigen Zellen. Fig. 87 ist einer Geschwulstmasse desselben Falles entnommen, die die Pfortader z. T. verstopfte. Die Figur zeigt, dass die Zellen vielfach ihre charakteristische, cylindrische Gestalt verloren haben, die Drüsenlumina sind kleiner geworden, das Epithel an einzelnen Stellen mehrschichtig. Nebenbei zeigt diese Figur ein ausserordentlich spärliches Stroma, zwischen den Drüsenschläuchen verlaufen stellenweise nur Capillaren mit einschichtiger Wand, was jedenfalls von der Localisation in einem Gefäss herrührt, wo das Gewebe zur Bildnng eines reichlicheren Stroma nicht geeignet war. Die Fig. 88 endlich stellt eine Lebermetastase desselben Falles dar. Die Drüsenlumina sind viel undeutlicher als bei dem Primärtnmor nnd dem Thrombus, die Zellen meist mehrschichtig, stellenweise solide Zapfen bildend. Vergleichen wir diese 3 Figuren mit Fig. 81 nnd 82, so finden wir etwa gleich hochgradige Abweichungen von dem Muttergewebe. Zuweilen sieht man verschiedene Grade der Abweichung vom Muttergewebe schon in dem Primärtumor, die beiden Beispiele aber, denen die Figuren 83—88 entnommen sind, entstammen solchen Krebsen, bei denen die Primärtumoren ziemlich gleichmässig gebaut waren.

Durch die in Fig. 77—88 gegebenen Beispiele möchte ich bewiesen haben, dass Carcinome in ihrer Configuration dem Muttergewebe sehr nahe stehen, oder verschieden stark von ihm abweichen können, nnd dass der stärkste Grad der Abweichnng entweder sogleich primär entwickelt sein, oder erst allmälig in den Metastasen erreicht werden kann. Ich will jedoch noch besonders bemerken, dass es durchaus nicht notwendig ist, dass in jedem Carcinom, oder in dessen Metastasen der Grad der Abweichung zunimmt.

Es ist sogar häufiger, dass in allen Metastasen der Charakter der Primärgeschwulst durchaus gewahrt bleibt. Niemals aber habe ich gefunden, dass in den Metastasen oder im weiteren Verlauf eines Carcinoms der Charakter der Geschwulst sich dem des Muttergewebes wieder genähert hätte. Wenn also in dem Primärtumor bereits eine starke Abweichung vom Muttergewebe bestand, so wurde dieselbe niemals in den Metastasen geringer, so dass hier etwa der Tumor dem Muttergewebe ähnlicher gesehen hätte, als im Primärtumor. Das kommt meiner Erfahrung nach nicht vor.[1])

Wenn wir nun zusehen, wie sich bei diesen Veränderungen der Configuration der Carcinome die einzelnen Zellen verhalten, so finden sich schon an den ruhenden Zellen erhebliche Abweichungen von denen des Muttergewebes. Wir gehen auch wieder von Zellen aus mit morphologisch gut charakterisirten, functionellen Eigenschaften, weil sich an diesen die Veränderungen viel deutlicher demonstriren lassen. Bei den Epidermiscarcinomen finden sich verschiedene Abweichungen in der Art der Verhornung. Bei vielen geht dieselbe typisch vor sich, sogar mit Bildung von Keratohyalinkörnern. Eine kleine Diskussion in Virchow's Archiv Bd. 128. S. 368 und 542 zwischen F. Franke und J. Steinhaus hat diese auch sonst bekannte Tatsache aufs Neue festgestellt. Bei anderen Carcinomen aber fehlt die Bildung des Keratohyalins und die Verhornung ist daher auch nicht mehr dieselbe, wie an der normalen Epidermis. Sie verläuft gewissermaassen abortiv mit Ueberschlagung einiger Uebergangsformen. Auch die Stachelzellenbildung kann sehr in den Hintergrund treten, oder ganz verschwinden, so dass eine Aehnlichkeit der Carcinomzelle mit der Epidermiszelle gar nicht mehr nachweisbar ist. Aber Stachelbildung und Verhornung sind Alterserschei-

---

1) Nach Abschluss des Manuskriptes lese ich ein Referat meiner Arbeit (in Virchow's Arch. Bd. 129) von Hanan in den Fortschritten der Med. 1893. No. 1 S. 13. Der Referent glaubt die Unterschiede, die ich in Metastasen gegenüber der Muttergeschwulst hervorhebe, auf die grössere Jugend der Zellen zurückführen zu können. Danach müsste sie nach längerem Bestehen den Charakter der Muttergeschwulst annehmen. Das stimmt aber nicht mit der Beobachtung überein, dass auch sehr grosse und alte Metastasen dieselben Abweichungen vom Muttertumor zeigen, wie die jüngsten Metastasen desselben Organes. Das Alter der Zellen macht es nicht allein, es kann wohl die jüngsten Schichten einer Geschwulst in ihrer Form beeinflussen, aber nicht die ganze Geschwulst, in der man doch immer ältere neben jüngeren Partien findet, gleichgültig, ob es der Primär- oder der Secundärtumor ist. So können die ältesten Teile einer Metastase älter sein als die jüngsten des Primärtumors. Uebrigens bleibt Hanau auch nicht ganz consequent, indem er später ganz mit meiner Ansicht übereinstimmend, nur mit etwas anderen Worten sagt: „Die biologische Unabhängigkeit der Geschwülste von ihrem Mutterboden zeigt alle möglichen Abstufungen.“ Das war es ja gerade, was ich mich bestrebte zu beweisen und durch morphologische Erscheinungen zu stützen.

nungen der Epidermiszelle und man könnte also sagen, dass es in Carcinomen hierzu nicht komme, weil die Zellen dazu nicht das nötige Alter erreichen und vorher schon anderweitig zu Grunde gehen und durch jungen Nachwuchs ersetzt werden. Wir sehen ferner, dass Dickdarmcarcinomzellen noch Schleim, Lebercarcinomzellen noch galleartige Flüssigkeit absondern können. Meist aber geschieht das nicht mehr, die Carcinomzellen verändern die specifische Function ihrer Mutterzellen, sie verlieren bei Darmkrebsen den doppelt conturirten Saum und vielfach auch die cylindrische Gestalt, bei Krebsen von Flimmerepithelien die Flimmerhaare u. s. w. Aber auch hier könnte man einwenden, dass es sich nicht um eine wirkliche Veränderung der Zellart, sondern um eine histologische Accomodation handele, denn auch ein verhorntes Flimmerepithel z. B. beim chronischen Katarrh der Trachea, oder an einem Nasenpolypen funktionirt anders, sondert keinen Schleim ab, und flimmert nicht mehr. Diese Veränderungen sagen uns also nichts aus über die inneren Vorgänge bei der Entstehung einer Carcinomzelle aus der Mutterzelle des normalen Gewebes.

Nun findet sich ferner an einigen Carcinom- und Sarcomzellen eine recht eigentümliche, und wie ich glaube, zu wenig gewürdigte Eigenschaft, das ist die aktive Beweglichkeit der Geschwulstzellen. Es liegen darüber nur 4 Beobachtungen vor. Die erste geschah von Virchow[1]) an einem Enchondrom, die zweite von Lücke[2]) an Rundzellensarcomen, die dritte von Carmalt[3]) an Carcinomen, die vierte endlich von Grawitz[4]) an Lymphosarcomen. Die Bemerkung Waldeyer's:[5]) „Untersucht man die Krebszellen frisch auf dem erwärmten Objectträger im Blutserum, so erscheinen sie vielfach in rundlichen Formen, hie und da mit stumpfen Fortsätzen, an denen man langsame träge Bewegungen wahrnimmt", bezieht sich auf die Beobachtung Carmalt's, der ausdrücklich angiebt, dass ausser ihm Waldeyer, Weigert und einige Andere sich von der Beweglichkeit der Zellen überzeugt hätten. Es geht also doch wohl nicht an, diese Beobachtung einfach zu leugnen, wie dies Grawitz (a. a. O.) will, dem es nicht gelang an Carcinomzellen Bewegungen nachzuweisen. Solche Untersuchungen scheinen seitdem nicht wieder gemacht worden zu sein, wenigstens habe ich nichts weiter darüber auffinden können. Ich selbst habe nur einmal Gelegenheit gehabt, das frisch exstirpirte Carcinom von der Mamma einer Hündin zu untersuchen und konnte hier an einigen grossen Zellen, die nicht mit Leukocyten zu

1) Sein Archiv Bd. 28. p. 238.
2) Handbuch der Chir. v. Pitha. II. Bd. 2. Heft pag. 181.
3) Virchow's Arch. Bd. 55. S. 486.
4) Zwei seltene Geschwulstfälle etc. In. Dissert. Berlin 1873.
5) Volkmann's Sammlung klin. Vortr. No. 33. S. 169.

verwechseln waren, im heizbaren Mikroskopschrank deutlich langsame Bewegungen wahrnehmen, die jedoch nur in einer Gestaltsveränderung, nicht aber in einer Ortsbewegung bestanden. Die Zahl der sich bewegenden Zellen war jedoch vereinzelt, gegenüber denen, an welchen keine Gestaltsveränderung wahrzunehmen war. Ich glaube und das war der Grund, weswegen ich diese wichtige Frage nicht weiter experimentell verfolgte, dass diese Beweglichkeit eine Eigenschaft aller jungen, eben erst von einer Teilung stammenden Zellen ist, die durchaus nichts charakteristisches für das Carcinom darbietet.

Mögen nun die Zellen activ in die Gewebsspalten hineinwandern, oder mögen sie mit dem Blut- oder Lymphstrom verschleppt werden, soviel steht fest, dass sie auch an anderen Stellen des Körpers, als wo sie entstanden sind, sich zu vermehren und ein neues Gewebe, dem alten gleich oder ähnlich zu bilden vermögen. Das vermag kein Gewebe, ausser demjenigen der sog. bösartigen Geschwülste. So oft auch Versuche gemacht wurden[1]) ein Gewebe an einem anderen Orte anheilen zu lassen, so gelingt eine dauernde Weiterentwicklung des transplantirten Gewebes doch nur dann, wenn genau die gewöhnlichen Verhältnisse des Gewebes vorhanden sind. Wenn man Periost in die Lunge bringt, so entwickelt sich wirklich eine kurze Zeit lang ein Knochen ähnliches Gebilde, das jedoch nach kurzem wieder resorbirt wird. Ich brachte wiederholt Hautstücke ganz kleiner Kaninchenembryonen anderen Kaninchen in die vordere Augenkammer. Die Stückchen wuchsen gut an, sie entwickelten sich sogar ohne wesentlichen Zeitverlust weiter, so dass man nach einiger Zeit Haare an denselben erkennen konnte. Dann hörte aber das Wachstum plötzlich auf, das Stückchen wurde kleiner und kleiner, und nach einigen Wochen war alles resorbirt, ohne dass eine Eiterung oder sonstige Entzündung hinzugetreten wäre. Ferner ist es ja bekannt, dass Hauttransplantationen von einem Tier nur auf ein anderes derselben oder nahe verwandten Gattung gelingen. Auch die früher mit so verderblichem Erfolge ausgeführten Bluttransfusionen von Tieren auf den Menschen gehören hierher. Neuerdings sind auch Zellembolien mehrfach gefunden worden z. B. von Jürgen's[2]) und Klebs[3]) Leberzellenembolien und von Schmorl,[4]) Embolien von Chorionzellen bei Eklampsie. Niemals sieht man hier etwas von Proliferationsvorgängen, sondern die Zellen gehen alle allmälig zu Grunde, während man an frei in den Gefässen liegenden Geschwulstzellen z. B. in frischen Pfortaderthromben

1) Z. B. von Cohnheim und Mako, die Perioststücke in die Lunge brachten, Virchow's Arch. Bd. 70. S. 161 spec. 167, oder von Kaufmann, Enkatarrhaphie von Epithel, J. Dissert. Bonn 1884.

2) Verhandl. deutsch. Naturf. Berlin 1886.

3) Allgemeine Pathologie. Bd. II. S. 120.

4) Verhandl. der Ges. deutscher Naturforscher 1891 in Halle.

bei Magenkrebs nicht selten zahlreiche Mitosen findet. Ueberall gilt das Gesetz: Ein Gewebe auf einen ihm fremden Boden gebracht, geht zu Grunde. Nur allein die bösartigen, metastasirende Geschwülste machen eine Ausnahme. Es sind Carcinome und Sarcome nicht selten, die in gleich üppiger Weise in den Lungen, den Nieren, der Leber, dem Knochen, dem Centralnervensystem, dem Unterhautfettgewebe u. s. w. gedeihen. Es deutet das unzweifelhaft auf eine grössere selbstständige Existenzfähigkeit der Zellen hin, als sie irgend eine andere somatische Zelle des menschlichen Körpers besitzt. Die Abhängigkeit der Geschwulstzellen von ihrer specifischen Umgebung, der Altruismus ist geringer geworden, als wir es sonst bei irgend einer Zellart höherer Tiere finden. Bei niederen Tieren hat Metschnikoff[1]) gezeigt, dass Wanderzellen in fixes Gewebe übergehen können, und er schliesst daraus, dass man jetzt, wo selbst Ziegler von seiner Ansicht über die Bildung von Bindegewebe aus Wanderzellen zurückgekommen sei, in das gegenseitige Extrem verfallen sei, und diesen Vorgang überhaupt leugne (S. 156). Metschnikoff vergisst aber, dass die Wanderzellen der Frösche, des Bombinatogneus, der Axolotllarve u. s. w. in ihrem biologischen Wert nicht mit den Leukocyten höherer Säugetiere übereinstimmen. Im Gegenteil bietet gerade diese Angabe eines so vorzüglichen Beobachters ein Stütze für die Anschauung, dass die Zellen niederer Tiere eine geringere Specificität besitzen, weil sie weniger Generationsstadien vom Ei entfernt sind, als die Zellen höherer Tiere, dass desshalb ihr Altruismus zu den Nachbarzellen ein geringerer ist, als bei diesen und sie daher im Stande sind, auch an anderen Stellen ein Gewebe zu bilden. Sie unterstützen die Ansicht, dass nur Zellen von geringerem Altruismus, als die Zellen höherer Säugetiere, und speciell die des Menschen ihren Stand verlassen können, so wie wir es bei den Carcinomzellen sehen, und sich an anderen Stellen ansiedeln und zu fixem Gewebe werden können.

Man könnte dagegen einwenden, und es ist das von Justinian von Froschauer[2]) auch behauptet worden, dass die Krebszellen eine geringere Existenzfähigkeit besässen, als die normalen Gewebe, weil sie doch so zahlreich zu Grunde gehen. Fragen wir uns aber, warum so viele Krebszellen zerstört werden, so muss man dies darauf beziehen, dass sich so leicht pathologische Processe in Krebsen entwickeln. Und dies hat wieder seinen Grund in zwei Zuständen. Einmal fehlen den Carcinomzellen die den Mutterorganen eigentümlichen Schutzvorrichtungen der Verhornung, der Flimmerbewegung, der Saummembran u. s. w. Wo

1) Leçons sur la pathol. comparée de l'inflammation. Paris 1892.

2) Zwei Vorschläge, die Ansteckungs- und Krebskrankheit betreffend. Wien 1872.

diese Dinge in Carcinomen z. B. an der Epidermis noch vorhanden sind, da finden sich eben auch keine wesentlichen Ulcerationen.[1]) Zweitens aber ist der Boden, den besonders die Metastasen finden, doch nicht immer den Zellen so zusagend, wie es den Anschein hat, und sie werden mangelhaft ernährt. Es ist also nicht die normale Krebszelle hinfälliger, als eine normale Gewebszelle, sondern die äusseren Umstände, in denen sie sich befindet, bringen sie in grössere Gefahr zu erkranken.

Wir haben also festgestellt, dass die selbstständige Existenzfähigkeit der Carcinomzellen grösser geworden ist, dass ihr Altrnismns abgenommen hat und das nnterscheidet sie von allen übrigen menschlichen Zellen, soweit bekannt ist, mit Ausnahme der Keimzellen.

Nach dem, was in dem vorigen Capitel über den Altruismns gesagt wnrde, ist es eine logische Folge, dass solche Zellen mit geringerem Altrnismus und grösserer Selbständigkeit weniger differenzirt sind als die Körperzelle, aus der sie hervorgingen. Es hat also eine Entdifferenzirnng stattgefnnden. Für diesen Vorgang habe ich[2]) den Namen „Anaplasie“ vorgeschlagen. Anaplasie bedentet also eine Verändernng der Zellen in dem Sinne, dass dieselben weniger differenzirt, als ihre Mntterzellen sind, nnd diese geringere Differenzirung änssert sich in der Herabsetznng des Altruismus nnd Steigerung der selbstständigen Existenzfähigkeit. Am vollständigsten wird dieser Zustand bei den Keimzellen erreicht, bei denen der Altruismns gänzlich anfhört nnd die Entdifferenzirnng eine complete ist.

Es ist jedoch die anaplastische Zelle nicht mit der embryonalen zn verwechseln und es ist notwendig, diese Begriffe scharf zn trennen. Ich kann, bei dem ausgiebigen Gebranch, der vielfach von dem Wort „embryonale Zelle“ gemacht wird, dnrchans nicht mit Billroth[3]) finden, dass dies ein „Kampf gegen Windmühlen“ sei, besonders nicht, da embryonale Zellen eine ganz bestimmte Bedentnng haben, nnd anch nicht mit jngendlichen Zellen zu verwechseln sind. Gegen diesen letsteren Missbranch des Wortes hat sich schon Rabl[4]) gewandt, mit dem ich vollständig übereinstimme. Embryonale Zellen sind Zellen des Embryo,

---

1) Obgleich Hanau (Fortschritte der Med. 1893. No. 1. S. 14) behauptet, dass dies mit anderen Erfahrungen nicht stimme, so muss ich doch daran festhalten, dass die Stärke der Ulceration eines Krebses im Grossen und Ganzen proportional der Entwicklung der Schntzorgane seiner Zelle ist. Dass dies Verhältniss innerhalb gewisser Grenzen durch änssere Umstände schwanken kann, versteht sich von selbst, denn auch eine gewöhnliche Warze kann ulceriren, und doch wird niemand behaupten, dass eine gewöhnliche Warze eine ulceröse Geschwulst sei. Vergl. die Anm. anf S. 78.

2) Virchow's Arch. Bd. 119. S. 321.

3) Einwirkung lebender Pflanzen- nnd Thierzellen. Wien 1890. S. 19.

4) Ueber die Principien der Histologie, Verh. der Anat. Gesellsch. 1889. p. 62.

also Zellen, die noch nicht ausdifferenzirt sind, oder wenigstens nicht zu sein brauchen. Jugendliche Zellen sind Zellen, die gerade von einer Teilung herrühren. Anaplastische Zellen endlich sind solche, die an Differenzirung verloren haben, die also schon einmal höher differenzirt waren. Die Anaplasie steht also in einem Gegensatz zum Embryonalen, indem das letztere da anfängt, wo das erstere aufhört, nämlich beim Ei. Es giebt also sowohl jugendliche embryonale, als jugendliche anaplastische, als auch jugendliche ausdifferenzirte Zellen. Es ist ferner durchaus nicht gesagt, dass die Anaplasie notwendig denselben Weg zurückgehen müsse, den die Entwicklung, die Prosoplasie genommen hat. Eine anaplastische Zelle könnte zwar gelegentlich mit einer embryonalen Zelle auf irgend einem Entwicklungszustand übereinstimmen, es wäre das aber immer als ein besonderer Zufall zu betrachten.

Um nun diesen Vorgang der Anaplasie im Lichte der Plasmentheorien zu betrachten, so müssen wir uns so ausdrücken: Bei der Anaplasie kommen Plasmen wieder zur Geltung, die bis dahin in den Hintergrund getreten waren. Bei Pflanzen können wir diesen Vorgang gerade bei Geschwülsten sehr klar vor Augen führen, nachdem es gelungen ist, aus Gallen Pflanzen zu ziehen, die sich aus derselben unveränderten Stelle der Pflanzen nicht entwickeln. In Bezug auf diese Vorgänge verweise ich auf Hugo de Vries' interessantes Werk, „die intracellulare Pangenesis.“ Bei den tierischen oder speciell den menschlichen Geschwülsten lässt sich nun in diesem Sinne das Wiederauftreten obsoleter Plasmen nicht in derselben Weise zeigen, wie bei den Pflanzen, da wir an ihnen die Eigenschaft der Ableger nicht in gleichem Maasse kennen. Es giebt aber einen Fall, wo wir diese Eigenschaft menschlicher Geschwulstzellen, doch bis zu einem gewissen Grade überblicken können.

Bekanntlich entwickeln sich die Eier und Follikel des Ovarium aus dem Keimepithel in der Weise, dass zwei Zellarten gebildet werden, die eine, die zum Ei heranreift, und die andere, die das Follikelepithel bildet. Aus dem letzteren entstehen nun nicht selten bösartige Geschwülste, die eigentlich sehr wenig Aehnlichkeit mit einem Carcinom haben; sie sind deshalb auch unter den Namen Cystadenoma malignum, oder Adenoma malignum und sonstwie beschrieben worden. Ihre Malignität äussern sie in dem progressiven Charakter, der Fähigkeit, Metastasen in den Lymphdrüsen, der Haut u. s. w. zu machen, und durch allgemeine Kachexie zum Tode zu führen. In diesen cystischen oder drüsenartigen Geschwülsten findet man zuweilen zwischen dem cylindrischen oder kubischen Epithel Zellen von besonderer Grösse und Lage. Manchmal sind dieselben von einem Kranz von Epithelzellen eingeschlossen, so dass sie wie in einem Follikel liegen, oder sie hängen, wie in Fig. 89 noch mit dem Bindegewebe durch einen Zellfortsatz in Ver-

bindung und gehen erst der Abschnürung entgegen. Solche Zellen haben eine derartige Aehnlichkeit mit Primordialeiern, dass bisher niemand Anstand genommen hat, dieselben so zu bezeichnen. Wir sehen also, dass hier Keimplasma zum Ausdruck kommt in Nachkommen von Zellen, die als rein somatische Epithelzellen von einem solchen Plasma nichts mehr erkennen liessen. Herr Dr. Emanuel wird demnächst zwei solche Tumoren in Virchow's Arch. veröffentlichen und die Litteratur zusammenzustellen. Gerade durch das Studium dieser Tumoren hat der Vorgang der Anaplasie für mich sehr an Sicherheit gewonnen. Natürlich wird Niemand annehmen, dass diese grossen Zellen mit Primordialeiern vollkommen identisch seien, aus denen sich im günstigsten Falle reife Eier entwickeln könnten. Soweit gehen meine Vorstellungen von der Anaplasie nicht, wie ich oben sagte, dass durch dieselbe Zellen gebildet werden könnten, die mit denjenigen der normalen Entwicklung identisch wären. Aber es werden Zellen gebildet, die den Primordialeiern so ähnlich sind, dass man annehmen muss, sie enthalten Keimplasma in merkbarer Quantität, obgleich sie sich aus Zellen entwickeln, die sich schon frühzeitig von den echten Keimzellen trennten, und dadurch eine Entwicklungsrichtung einschlugen, die von derjenigen der späteren Eier ganz verschieden ist.

Die Veränderung der Zellen bösartiger Geschwülste gegenüer dem Muttergewebe besteht, also in der Anaplasie, d. h. in geringerer Differenzirung, und verbunden mit grösserer selbstständiger Existenzfähigkeit. Wir haben jedoch hier wieder eine Eigenschaft, die sich an der einzelnen Zelle vorläufig nicht erkennen lässt, sondern die sich nur in dem allgemeinen Verhalten der Zellen im Körper ausdrückt. Es ist daher wichtig zu studiren, ob bei der Mitose sich principielle Unterschiede von dem Muttergewebe finden lassen. Denn da wir gesehen haben, dass die Zellen des menschlichen Körpers ihre specifischen Formen der Mitose auch bei den entzündlichen Wucherungen, der Regeneration und der Hyperplasie beibehalten, so muss eine Veränderung dieses Typus bei den bösartigen Geschwülsten von hervorragender Wichtigkeit sein. Dass eine solche Veränderung in dem Stroma nicht zu finden ist, wurde schon oben (Seite 74) erwähnt. Will man aber diese Verhältnisse an den Parenchymzellen studiren, so muss man sich an die gesunde Geschwulstzelle halten, und alle Formen bei Seite lassen, die sich aus dem Vergleich mit den gewöhnlichen Wucherungsprocessen als pathologische erwiesen haben. Ich meine hier in erster Linie die hyperchromatischen Mitosen, die zu Zwei- und Mehrteilungen führen. Diese sind ja unzweifelhaft in Carcinomen und manchen Sarcomen weit häufiger, als bei anderen Wucherungsvorgängen, und es entspricht dieser Vorgang dem stärkeren Wucherungsreiz der in diesen Geschwülsten besteht. Sie haben indessen nichts mit dem Zustandekommen der Geschwulstzellen, mit neuen biologischen

Eigenschaften zu tun, sondern sind lediglich der Ausdruck pathologischer Zellfunktionen. Dementsprechend finden sich Mehrteilungen auch nie vereinzelt, d. h. so, dass sie weit und breit die einzige Zellteilungsfigur sind, sondern sie liegen stets in ganzen Nestern von anderen Mitosen. Nur sehen sie in bösartigen Geschwülsten meist, wie sich Klebs[1]) ganz richtig ausdrück, weit ungeordneter aus, als in anderem Gewebe. Die Fig. 69 z. B. stellt eine 3 Teilung aus einer Epidermiswucherung am Rande schlechter Granulationen nach Phlegmone des Fingers dar. Fig. 70 ist eine 4 Teilung aus demselben Schnitt, wie Fig. 69. Der 4. Stern liegt in einer anderen Ebene und ist nur als Schatten zu sehen. Fig. 71 zeigt eine 4 Teilung aus dem Carcinom der Fig. 79. Man sieht zwei grosse Sterne mit starker Differenz der Chromosomenlänge. Ein dritter ebenso grosser Stern liegt in einer anderen Ebene und ist als Schatten sichtbar. Der 4. Stern rechts oben ist kaum halb so gross, als die 3 anderen. Ganz besonders muss man alle Degenerationserscheinungen an den mitotischen Figuren, wie sie ja häufig vorkommen, hier sorgfältig ausschliessen. Besonders auch die verschiedenen Formen der Verklumpung des Chromatins und der Chromosomen und die bekannten Vorgänge regressiver Metamorphose, die zur Bildung von Vacuolen und Einschlüssen führen und in letzter Zeit immer wieder aufs Neue entdeckt und z. T. in der phantastischsten Weise gedeutet wurden.

Was nun die normale Geschwulstzelle betrifft, so ist zunächst ganz allgemein zu sagen, dass ihre Teilung genau nach dem bekannten Schema der Karyokinese verläuft, jedes einzelne Stadium lässt sich genau auffinden und alle Details der Attractionssphären, achromatischen Figuren und Chromosomen gerade so überblicken, wie bei der physiologischen Körperzelle. Entsprechend aber der Specificität der Zellen und ,speciell des Zellteilungsprocesses, wie derselbe oben geschildert wurde, ist man gezwungen die mitotischen Vorgänge der bösartigen Geschwülste nicht an und für sich zu betrachten, sondern man muss jede Geschwulstart gesondert mit ihrem Muttergewebe vergleichen. Aber auch dabei kommt man noch nicht zu gleichmässigen Resultaten, wenn man z. B. die Carcinomarten, die sich von einem Gewebe aus entwickeln können, promiscue behandelt. Carcinome mit geringer Abweichung vom normalen Gewebe lassen auch nur geringe Abweichungen im Typus ihrer Mitosen erkennen, solche mit starken Abweichungen zeigen eine so erhebliche Veränderung ihrer Mitosen, dass man gar nicht mehr an den Typus des Muttergewebes erinnert wird, und, entsprechend dem Umstand, dass in manchen Geschwülsten verschiedene Abweichungen vom normalen Gewebe neben einander vorkommen, finden sich hier auch die verschiedensten Formen der Mitose.

1) Allg. Path. Bd. II.

Es lassen sich deshalb für diese Abweichungen keine bestimmten Normen aufstellen, da sich in jedem Carcinom neue Formen vorfinden, so dass man von bestimmten Typen überhaupt nicht mehr reden und nur sagen kann: die Formen entsprechen nicht mehr denjenigen des normalen Muttergewebes. Um also die eben aufgestellte Behauptung mit einem Beweis zu belegen, halte ich mich an ein Beispiel. Zu diesem Zwecke habe ich aus dem Carcinom von Fig. 77 mit geringer Abweichung und dem von Fig. 79 mit starker Abweichung die Mitosenreihen zusammengestellt. Beides sind Epidermiscarcinome etwa von symmetrischen Stellen an der Unterlippe und sogar von einem Individuum; der eine Tumor sass rechts, der andere links von der Unterlippe. Die Figuren 8, 17, 26, 35, 47, 56 und 65 entstammen dem Carcinom von Fig. 77 mit geringer Abweichung, die Figuren 9, 18, 27, 37, 38, 39, 48, 57, und 66 dem Carcinom von Fig. 79 mit starker Abweichung Man vergleiche nun diese Figuren unter einander und mit den wohlcharakterisirten Figuren der normalen Epidermis, die in Fig. 1, 10, 19, 28, 40, 49, 58 wiedergegeben sind, und man wird finden, dass die zu Fig. 77 gehörige Gruppe weit weiniger vom normalen abweicht, als die zu Fig. 79 gehörige. In dem ersteren Carcinom (Fig. 77) besteht aber auch eine viel grössere Gleichmässigkeit der Formen, als in dem zweiten. Dieses Verschwinden des Typus sieht man recht deutlich an den 4 Mitosen in derselben Phase der Fig. 37—39.

Genau dasselbe, was man an diesem Beispiel zweier Epidermiskrebse mit geringer und starker Abweichung wahrnimmt, findet sich bei allen Carcinomen, die ich darauf untersuchen konnte. Es sind das eine grössere Reihe von Epidermis-, Darm- und Mammakrebsen, sowie einige Kehlkopf- und Gefässcarcinome (Endotheliome), ein Chondrosarcom und einige Lymphosarcome. Ueberall findet man im Stroma einen entsprechenden Verlauf der Mitosen, wie im Stroma des Muttergewebes, im Parenchym dagegen eine um so grössere Veränderung der Mitosen gegen die im Parenchym des Muttergewebes, je stärker die Gesammtabweichung entwickelt ist.

Man ersieht daraus, dass ein inniger Zusammenhang zwischen dem Grad der Abweichung des betr. Carcinoms von dem Bau des Mutterorganes und der Form der Mitosen besteht. Da wir jedoch solche principiellen Abweichungen bei der Regeneration, Hyperplasie und Entzündung, also Processen, bei denen der Typus des Gewebes nicht verändert wird, durchaus vermissen, so scheint mir der Schluss berechtigt, dass die veränderte Form der Mitosen die Ursache der Veränderung des Gewebes ist. Es kann, bei diesem Zusammenhang zwischen veränderten Mitosen und verändertem Gewebe, weder die neue Form der Mitosen auf zufällige pathologische Zustände, noch die Veränderung des Gewebes auf eine histologische Accomodation bezogen

werden. Wir müssen vielmehr schliessen, dass ein neues Gewebe entstanden ist, ebenso wie bei der Entwickelnng des Embryo ein neues Gewebe entsteht an der Grenze eines Generationsstadiums, dnrch neue Differenzirung der Zellen. Diese Aehnlichkeit geht soweit, dass auch bei den Carcinomen nnd den organoiden Sarcomen, gerade so wie bei einem nenen Generationsstadium die Wachstumsrichtung sich ändert, ein Umstand, der Thiersch[1]) dazu veranlasste, eine geringere Widerstandsfähigkeit des Bindegewebes anzunehmen, und der auch von Boll[2]) und Anderen anerkannt wurde. Man sieht aber ausserdem daraus, dass man aus der Form der Mitosen in einem Carcinom nicht ohne Weiteres berechtigt sein wird, auf das Muttergewebe derselben zu schliessen.

Nach alledem liegt der Schluss nahe, und ich trage kein Bedenken, ihn zu ziehen, dass dasjenige, was ich bisher die Veränderung des Gewebes in den Carcinomen nannte, nnd die Anaplasie ein und dieselbe Erscheinung ist, dass die Veränderung in den Carcinomen eine anaplastische ist, und dass sie in sofern der normalen Entwicklung entgegengesetzt ist, als es sich bei dieser um prosoplastische Veränderungen der Zellen handelt.

Es fragt sich nun, ob man über die Art und Weise, wie dieses neue Gewebe mit nenen Zellen aus dem alten entsteht, etwas aussagen kann. Wir haben oben (S. 65) bei Besprechnng der embryologischen Zelldifferenzirung gesehen, dass Zellen verschiedener Art entstehen können, ohne dass Unterschiede an der chromatischen Substanz in den Tochterkernen bemerkbar sind, nnd man muss daraus schliessen, dass die erblichen Eigenschaften der Zelle nicht allein an das für nns sichtbare Chromatin geknüpft sind. Umgekehrt aber müssen wir annehmen, dass, wenn die chromatische Substanz in zwei ungleiche Teile geteilt wird und dieser asymmetrischen Kern- eine asymmetrische Zellteilnng folgt, Zellen von verschiedenen biologischen Eigenschaften entstehen nnd man kann nur darüber streiten, ob die so entstandenen Zellen die Mutterzellen eines nenen Gewebes werden können, oder ob es pathologische Formen sind, die zum notwendigen Untergang der Zellen führen. Eine 3. Möglichkeit sehe ich bei der Constanz der Chromosomenzahl bei der normalen Teilung und bei niederen Tieren, wo sich diese Verhältnisse klarer übersehen lassen, nicht. Es entstehen also durch eine Veränderung der Chromosomenzahl notwendig andere Zellen und es fragt sich nnr, welche biologische Bedeutung denselben zukommt. Nun findet

1) Epithelialkrebs. Leipzig 1865.
2) Das Princip des Wachsthums. Berlin 1876.

man in Carcinomen und Sarcomen zwei Vorgänge, die zu einer Verminderung der Chromosomen führen. Das ist einmal die asymmetrische Zellteilung und zweitens das Zugrundegehen einzelner Chromosomen in der Zelle. Ausserdem findet man Zellen mit verminderter Chromosomenzahl.

Auf unregelmässige Verteilung der Chromosomen in der Zelle hat zuerst Klebs[1]) hingewiesen. Ich habe dann die asymmetrische Zellteilung zuerst in Virchow's Archiv, Bd. 119, S. 299 beschrieben und weitere Mitteilungen darüber in Bd. 123, S. 356 und Bd. 129, S. 436 folgen lassen. In diesen 3 Arbeiten sind die Streitpunkte, die sich über diese Entdeckung entwickelt haben, genügend besprochen. Seitdem ist noch eine neue Arbeit von Vitalis Müller[2]) über denselben Gegenstand erschienen. Dieser Autor kommt im Grossen und Ganzen zu denselben Resultaten, wie ich. Er findet die asymmetrischen Mitosen in Carcinomen, zweimal zweifelhaft in Sarcomen, einmal (wenigstens eine hypochromatische Figur) in einem Angiosarcom, dessen Form nicht genauer angegeben ist, und vielleicht zu denjenigen gehört, die ich als Carcinome bezeichne, und endlich keine asymmetrischen Formen in gutartigen Tumoren. Trotzdem bekennt er sich nicht zu meinen Anschauungen, „da sowohl in seinen gutartigen Tumoren, als in den Sarcomen Mitosen überhaupt sehr spärlich vorhanden waren". Der Standpunkt der Sache ist augenblicklich so, dass ein Theil der Autoren[3]) die asymmetrischen Mitosen überall finden, ihnen keinerlei Bedeutung zusprechen und geneigt sind, sie als Kunstproducte zu betrachten. Andere[4]) finden die asymmetrische Mitose nur in bösartigen Geschwülsten und sprechen derselben eine besondere biologische Bedeutung zu. Wieder Andere[5]) erkennen meine Befunde im Wesentlichen als richtig an, sprechen ihnen aber aus verschiedenen Gründen eine besondere Bedeutung ab. Meine eigene Anschauung möchte ich hier noch einmal präcisiren. Asymmetrisch nenne ich diejenige Zellteilung, bei der zwei Tochtersterne von verschiedener Chromosomenzahl gebildet werden und wenn die Zellteilung schon eingetreten ist, Zellen von verschiedener Grösse entstehen. Die Chromosomenzahl kann man in den meisten Fällen nur taxiren, z. B. in Fig. 67 und 68, in ganz seltenen Ausnahmefällen auch zählen. Solche asym-

1) Pathol. Morphologie.

2) Virchow's Arch. Bd. 130. S. 512.

3) Ströbe, Ziegler's Beiträge Bd. XI., Schütz, Mikroskopische Carcinombefunde. Frankfurt a. M. 1890 und Karg, Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie Bd. 34.

4) Alberts, Deutsche Medicinalzeitung 1890 No. 93. S. 1043, Klebs, Deutsche medic. Wochenschr. 1890 No. 24, Kruse, Deutsche med. Wochenschrift 1891 und ich.

5) Ribbert, Deutsche med. W. 1891 S. 1183. No. 42, Hauser, Cylinderepithelcarcinom. Jena 1890 S. 72 u. Müller, Virchow's Archiv Bd. 130.

metrischen Mitosen habe ich bisher nur in Carcinomen (nach meiner obigen Definition) gefunden, sie sind jedoch von Ströbe (a. a. O.) und von Vitalis Müller (a. a. O.) auch in Sarcomen gesehen worden. Der erstere hat vielfach Kunstproducte für asymmetrische Figuren gehalten, wie ich in Virchow's Archiv Bd. 129, S. 346 u. ff. nachzuwiesen mich bemühte, seine Befunde in Sarcomen sind also nicht zuverlässig. Müller giebt selbst zu, dass die beiden asymmetrischen Mitosen, die er in Sarcomen sah, zweifelhaft waren. Bisher bestehen also meine Angaben zu recht, dass asymmetrische Mitosen bisher nur in Carcinomen constatirt wurden. Uebrigens wiederhole ich auch hier nochmals, dass es garnicht in meiner Absicht liegt, ein Specificum für Carcinome gegen gutartige Geschwülste oder gar gegen Sarcome zu finden. Es liegt mir nur daran, biologische Eigenschaften der Zellen zu studiren und ob die Resultate später practisch verwertbar sind oder nicht, muss erst die Zukunft lehren. Aussser diesen asymmetrischen Mitosen findet man hypochromatische Zellen, d. h. solche mit einer auffallend geringen Anzahl von Chromosomen in denselben Geschwülsten, wie die asymmetrischen Mitosen. Hypochromatische Zellen oder Zwergformen, wie z. B. Fig. 36 (aus dem Carcinom der Fig. 79), habe ich hauptsächlich in Carcinomen, einige Male in Sarcomen gesehen. Auch Vitalis Müller (a. a. O.) bestätigt diesen Befund. Zu diesen Zellteilungsbildern kommt nun schliesslich noch eine 3. Form, das ist diejenige der versprengten Chromosomen. In Virchow's Archiv Bd. 129, S. 444 gab ich an, dass diese Chromosomen zuerst Retzius[1]) unter dem Namen „peripherisch gelegene Schleifen" beschrieben habe. Das war indessen ein Irrthum, auf den Herr Prof. Flemming die Güte hatte mich aufmerksam zu machen. Dieser Forscher hatte sie bereits im Arch. f. mikr. Anat. Bd. 16, S. 377 und Bd. 18, 1879, S. 201 u. 202 beschrieben und an letzterer Stelle in Fig. 8, 9, 35 a, b, 43—44 abgebildet. Flemming hat sie von vornherein für normal gehalten und Schottländer[2]) hat sie erst für pathologisch erklärt. Diese Chromosomen, die scharf conturirt sind und in Zusammenhang mit der achromatischen Figur stehen, sind unzweifelhaft normale Bildungen und werden später in die Figur einbezogen. Nun giebt es aber ausserdem verirrte Chromosomen, die ganz ausserhalb der Teilungsfigur oder sogar des Teilungsraumes liegen, deren Conturen oft verwaschen erscheinen (Fig. 72—74), die jedenfalls dem Untergang geweiht sind. So lange diese Chromosomen noch mit der achromatischen Figur zusammenhängen, wie die beiden unteren in Fig. 74, und scharf conturirt sind, lässt sich nicht sagen, ob dieselben nicht später noch in die Figur einbezogen werden. Auf Fig. 74 sieht man recht deutlich

1) Biologische Unterrsuhungen 1881 No. IX.

2) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 31. S. 457.

den Gegensatz zwischen den einfach verirrten und zwischen den verirrten atrophischen Chromosomen. Solche Figuren finden sich in Carcinomen und Sarcomen. Dass es sich hier wirklich um Chromosomen handelt, ist bei ihrer ganzen Gestaltung und Farbenreaction unzweifelhaft, da man sie nur in Zellen findet, die in Teilung begriffen sind, und nie in ruhenden Zellen. Besonders verwahre ich mich dagegen, dass man diese Gebilde, oder die hypochromatischen und asymmetrischen Mitosen als Parasiten auffasst. Dass es sich um sicher den menschlichen Geweben angehörige Gebilde handelt, kann dem ernsthaften Forscher nicht zweifelhaft sein und nur als Curiosum sei hier Adamkiewicz[1]) angeführt, der alle Carcinomzellen als Parasiten (Coccidium sarcolytus) auffasst und sagt: „Wir wissen jetzt, dass jene Asymmetrie der Mitose gerade charakteristisch ist für die einzelligen niedrigen Organismen, gegenüber den physiologischen Zellen."

Diese 3 Formen: die asymmetrische Mitose, die hypochromatische Zelle und die Zelle mit atrophischen versprengten Chromosomen sind die thatsächlichen Befunde in Carcinomen und vielen Sarcomen. Alles Weitere ist eine Hypothese, die mir brauchbar erschien, um die Entstehung neuer Zellarten, die mir ebenfalls festzustehen scheint, zu erklären. Ich stellte mir vor, dass sowohl durch die asymmetrische Zellteilung, als durch die Atrophie einzelner Chromosomen einzelne Teile der Zelle verloren gehen. Ebenso wie das einzelne Chromosom, ist der kleinere Zellteil dem Untergang geweiht, worin ich dadurch bestärkt wurde, dass ich Zellen mit sehr spärlichen, zuweilen in Auflösung begriffenen Chromosomen fand.[2]) War nun dieser verloren gegangene Teil gerade derjenige, der eine bestimmte Eigenschaft in der Zelle zum Uebergewicht brachte, so musste eine weniger differencirte Zelle entstehen oder dasjenige, was ich Anaplasie genannt habe. Es geht das aus dem im vorigen Capitel (S. 45) angeführten Schema hervor, dessen Berechtigung dort versucht wurde zu beweisen. Nehmen wir eine Zelle von der Form (12a + 6b + 6c) an, so kann eine Entdifferenzirung, d. h. ein geringeres Ueberwiegen einzelner Plasmaarten, dadurch zu Stande kommen, dass einzelne Teile, z. B. 4a, ausgestossen werden, dann bleibt die Zelle (8a + 6b + 6c) übrig. Eine solche Zelle war vielleicht bis dahin im Körper nicht vorhanden, sie muss aber eine geringere Differenzirung und eine grössere selbstständige Existenzfähigkeit besitzen als die Zelle (12a + 6b + 6c), wie aus einem Vergleich mit dem im 2. Capitel Gesagten hervorgeht. Es kann aber auch eine Entdifferenzirung statt finden durch asymmetrische Teilung etwa so, dass die beiden Zellen (6a + 2b) und (6a + 4b + 6c) entstehen, was sich beliebig variiren lässt. Die Zelle

1) Untersuchungen über den Krebs 1893.
2) Virchow's Archiv Bd. 119. Taf. IX. Fig. 17 u. 18.

(6a + 2b) würde dann nicht lebensfähig sein und dem kleineren Teilstück entsprechen, an dem ich wiederholt Degenerationserscheinungen der Chromosomen beobachtet habe, die auf einen Untergang der Zelle deuteten. Die 2. Zelle (6a + 4b + 6c) wäre aber eine Zelle von geringerer Differenzirung als die Zelle (12a + 6b + 6c), da zwei Plasmaarten sich das Gleichgewicht halten, die 3. aber weniger abweicht, als in der Zelle (12a + 6b + 6c). Es ist das natürlich nur ein Bild, das uns vielleicht den möglichen Vorgang versinnlichen kann. Ich behaupte auch gar nicht, dass es so sei, oder anch nur, dass es so sein müsse, sondern nnr, dass es so sein könnte, und ich halte es für eine discutirbare Hypothese, die sowohl den Befunden, als den Resultaten, als anch den herrschenden biologischen Anschannngen gerecht wird, indem sie für das Zustandekommen der Anaplasie eine Erklärung sncht. Es hat sich bisher noch Niemand auf diese Hypothese, die ich bereits im Wesentlichen in Bd. 119 von Virchow's Archiv entwickelt hatte, näher eingelassen und alle Autoren, die sich mit meiner Arbeit beschäftigt haben, sind nnr auf ein ganz nebensächliches Gleichniss eingegangen, das ich zufällig gebraucht hatte. Es bestand damals noch die Vorstellung Weismann's, dass das Ei in dem 1. Richtungskörperchen seine somatischen Eigenschaften ausstiesse und dadnrch erst zur freibeweglichen Eizelle wnrde. Dies als Vergleich heranznziehen, lag für mich daher sehr nahe. Obgleich nnn Weismann nenerdings in seiner Amphimixis seine frühere Anschauung selbst anfgegeben hat, so ist es doch offenbar, dass dies gar nichts mit meiner Hypothese über die Entstehung der Carcinomzellen gemein hat. Ribbert (a. a. O.), Ströbe (a. a. O.), Nöggerath[1]), Hauser[2]), Karg (a. a. O.), alle klammern sich an meinen Vergleich mit dem Richtnngskörperchen, ohne auf den Kernpunkt der Sache näher einzugehen, vielleicht deswegen, weil dem Mediciner von allen von mir beigebrachten Beispielen und Beweisgründen aus der Zoologie und Botanik die Ausstossung des Richtnngskörperchens am meisten ein geläufiger Vorgang ist. Ich habe deshalb hier einen Vergleich mit den Rednctionsteilungen unterlassen, obwohl ich keine Bedenken darin sehe, selbst nicht nach Weismann's Widerruf, die Vorgänge der Reductionsteilung und der asymmetrischen Mitose von einem Gesichtspunkt aus zn betrachten.

---

Wir können also die bisherigen Resnltate dahin zusammenfassen: Die Körperzellen erhalten bei der embryologischen Entwicklnng eine weitgehende Specificität, die sie verhindert, mutatis mutandis für ein-

1) Beiträge zur Structur nnd Entwickelung des Carcinoms. Wiesbaden 1892.
2) Münchener med. Wochenschrift 1892, 7. Juni S. 411.

ander einzutreten. Im physiologischen Zellleben ist diese einmal erlangte Specificität eine definitive geworden mit der Beendigung der Entwickelung. Die Specificität wird erlangt dadurch, dass die an bestimmte körperliche Bestandteile der Zelle gebundenen Eigenschaften, die wir mit Nägeli als Idioplasmen oder mit Hugo de Vries Pangene nennen, sich auf die Zellen in der Weise verteilen, dass eine Art von Idioplasmen an Zahl überwiegt, aber auch noch andere, Nebenplasmen, in den Zellen in geringerer Zahl vorhanden sind. Mit der Entwickelung der Specificität nimmt die Zelle an Differenzirung zu und an selbstständiger Existenzfähigkeit ab. Da in jeder Zellart eine bestimmte Gruppe von Idioplasmen überwiegt, zum selbstständigen Leben aber das Gleichgewicht aller Idioplasmaarten, die im Ei vorhanden waren, nothwendig ist, so treten die Zellen in einen Altruismus zu einander: jede Zellart bedarf aller übrigen, alle übrigen jeder einzelnen zu ihrer Existenz. Unter bestimmten Bedingungen, die wir für den Gesammtkörper als pathologische zu bezeichnen haben, kann sich die Specificität der Zellen ändern und zwar verringern. Eine Reihe von Befunden sprechen dafür, dass diese Veränderung, „die Anaplasie", dadurch zu Stande kommt, dass Hauptplasmen ausgestossen werden und dadurch Nebenplasmen, die bereits ganz in den Hintergrund gedrängt waren, wieder zur Geltung kommen. Der Vorgang bekommt dadurch eine gewisse Aehnlichkeit mit der Knospung bei niederen Thieren, wovon er sich aber dadurch unterscheidet, dass die anaplastischen Zellen sich durch einen geringeren Grad des Altruismus gegenüber den übrigen Körperzellen und durch eine grössere selbstständige Existenzfähigkeit vor ihren Mutterzellen auszeichnen. Durch die Anaplasie der Zellen werden neue Organe gebildet, die ebenso wie die Mutterorgane eine positive und negative Function im Körper ausüben können.

Es liegen nun zwei Schlussfolgerungen für die Erklärung der Geschwülste nahe, einmal, dass der Grad der Anaplasie identisch ist mit dem Grad der Bösartigkeit, d. h. dass die Geschwulst um so leichter Metastasen machen könnte, je stärker anaplastisch sie ist. Diesen Schluss würde ich jedoch für einen Trugschluss halten, denn dadurch würde in dem Vorgang der Anaplasie der Begriff der Zweckmässigkeit für das Leben der Zelle eingeschlossen sein. Darüber wissen wir aber gar nichts und darauf kommt es bei dem Begriff der Anaplasie auch gar nicht an. Ausserdem aber würde ein solcher Schluss practisch von gar keiner Bedeutung sein, da der Grad der Anaplasie sich sowohl im Primärtumor, als in den Metastasen jeden Moment ändern kann und häufig ändert. Nicht selten bekommt man Tumoren zur Untersuchung, die einen so geringen Grad der Anaplasie zeigen, dass man Anstand nehmen könnte, sie als Carcinome zu bezeichnen. Wollte man daraufhin annehmen, dass diese Tumoren nicht zu Recidiven oder Metastasen neigten, so würde

man in einen sehr verhängnissvollen Irrthum geraten, denn es passirt häufig, dass das sehr bald oder auch längere Zeit nach der ersten Operation aufgetretene Recidiv einen sehr hohen Grad der Anaplasie erkennen lässt, oder dass allgemeine Metastasen mit starker Anaplasie zum Tode des Patienten führen. Ueberhaupt ist nichts häufiger, als dass Carcinomrecidive eine stärkere Anaplasie zeigen, als der zuerst exstirpirte Tumor.

Eine zweite Schlussfolgerung, die man aus den vorherigen Ausführungen ziehen könnte, wäre die, dass man sämmtliche echte Geschwülste auf eine Anaplasie der Zellen zurückführte und sagte, die gutartigen Geschwülste sind diejenigen mit geringster Anaplasie, wird die Anaplasie stärker, so werden die Tumoren bösartig. Gerade der Umstand, dass gutartige Tumoren in bösartige übergehen können, was zwar seltener ist, als man im Allgemeinen annimmt, aber immerhin für eine Reihe von Adenomen unzweifelhaft bewiesen sein dürfte, macht einen solchen Schluss sehr verlockend, und ich habe mich lange bemüht, etwas zu finden, was dafür eine positive Grundlage abgäbe. In gutartigen Geschwülsten, sowohl solchen, die sich von Epithelien, wie solchen, die sich von Bindesubstanzen aus entwickeln, finden sich weder an den ruhenden noch an den sich teilenden Zellen Veränderungen, die mit den oben als anaplastisch gedeuteten irgendwie in Uebereinstimmung zu bringen wären. Freilich finden sich auch in Geschwülsten, die unzweifelhaft mit Carcinomen nichts zu tun haben, die, soviel wir wissen, niemals in Carcinome übergehen, eigentümliche Abweichungen der Mitosen von denen des Muttergewebes. Als Beispiel habe ich in den Figuren 3, 12, 21, 30, 42, 51 und 60 eine Mitosenreihe aus einem Molluscum contagiosum abgebildet, die mit der Reihe 2, 11, 20, 29, 41, 50 und 59 vom Talgfollikel zu vergleichen ist. Die Veränderungen sind jedoch, besonders, wenn man sehr zahlreiche Mitosen sieht, nicht so erheblich und vor Allem nicht so principieller Natur, wie in den bösartigen Geschwülsten. Dem könnte man freilich gegenüber halten, dass auch in Carcinomen geringer Anaplasie die Abweichung der Karyokinese nicht eine sehr erhebliche ist. Ich würde auch diese geringe Abweichung in Carcinomen mit geringer Anaplasie nicht als beweisend angesehen haben, wenn ich nicht die gradatim fortschreitende stärkere Abweichung in Carcinomen mit stärkerer Anaplasie beobachtet hätte und es ist im Auge zu behalten, dass die ersten Anfänge der Anaplasie ganz gering und unmerklich sind, wie man ja auch bekanntlich nicht im Stande ist, jedes Carcinom, ohne Ausnahme histologisch als solches zu erkennen. Etwas Aehnliches, wie die Anaplasie bösartiger Geschwülste, ist jedoch einstweilen bei den gutartigen Geschwülsten nicht bekannt, so dass man — ich darf wohl sagen leider — ein non liquet aussprechen muss, da für

eine Verallgemeinerung der Theorie über die Anaplasie jede Grundlage bisher fehlt.

Noch eine Schlussbemerkung sei mir gestattet. Eine Reihe von Antoren, die sich mit meiner Theorie der Anaplasie beschäftigt haben, so vor Allen Alberts,[1] Ströbe,[2] Nöggerath[3]) und Hauser[4]) stellen dieselbe so dar, als handele es sich um den Versuch, die Aetiologie der Geschwülste zu erklären. Dass dies ein Missverständniss ist, brauche ich wohl kanm hervorznheben, denn es ist überall nnr davon die Rede, dass Zellen sich verändern und in welcher Richtnng sie dies tnn. Was aber zu dieser Veränderung veranlasste, wurde nirgends discutirt nnd zwar absichtlich nicht, weil meine Untersnchungen nicht den geringsten Anhaltspunkt für derartige Betrachtnngen ergaben. Es collidiren also meine Anschanungen in keiner Weise mit irgend einer ätiologischen Theorie. Im Gegenteil gewähren sie den breitesten Ranm für jede in dieser Hinsicht eingeschlagene Richtung.

---

1) Deutsche Medicinalzeitung 1891. No. 34.
2) Ziegler's Beiträge Bd. XI.
3) Beiträge zur Structur und Entwickelung des Carcinoms, Wiesbaden 1892.
4) Münchener med. Wochenschr. 1892. 7. Juni. S. 411.

---

# Erklärung der Tafeln.

Die Figuren 1—76 sind mit der Zeiss'schen apochromatischen Oelimmersion 2,0, Apertur 1,30, bei einer Tubuslänge von 160 mm, Projectionsokular 2 und Balglänge von 50 Ctm. aufgenommen. Die Vergrösserung ist dadurch eine circa 600 fache, wie ein Vergleich mit dem Maassstab auf Taf. VII. zeigt. Dieser ist durch photographische Aufnahme (unter denselben Bedingungen) eines Zeiss'schen Objectivmicrometers ($^1/_{100}$ mm) gewonnen.

Fig. 77 aufgenommen mit dem Zeiss'schen $a_2$ Objectiv, sonst unter denselben Bedingungen, wie die vorherigen Figuren.

Fig. 78—88 mit dem Zeiss'schen 16 mm Objectiv, Projectionsokular 2, Tubuslänge 160. Balgauszug verschieden.

Fig. 89 mit Zeiss D, im übrigen, wie Fig. 77.

Fig. 1—9 Monospiremstadium. Die Fig. 1, 2, 6, 8 und 9 um weniges weiter vorgeschritten, als die Fig. 3, 4, 5 und 7.

Fig. 10—18 Stadium zwischen Monospirem und Monaster.

Fig. 19—27 Monasterstadium von Oben gesehen.

Fig. 28—39 Monasterstadium im Profil.

Fig. 40—48 Diasterstadium zu früher Zeit.

Fig. 49—57 Diasterstadium zu später Zeit.

Fig. 58—66 Dispirem mit Zelleinschnürung.

Fig. 67 und 68 asymmetrische Mitosen aus Carcinomen.

Fig. 69 Dreiteilug, Fig. 70 Vierteilung aus gutartiger Epidermiswucherung vom Rande schlechter Granulation nach Phlegmone am Finger.

Fig. 71 asymmetrische 4 Teilung aus einem Carcinom.

Fig. 72—74 Zellteilungen mit versprengten, atrophischen Chromosomen.

Fig. 75 und 76 zweiteilige Riesenformen, Fig. 75 aus einer gutartigen Warze, Fig. 76 aus einem Sarcom der Nebennieren

Fig. 1, 10, 19, 28, 40, 49, 58 Epidermiszellen.

Fig. 2, 11, 20, 29, 41, 50, 59 Talgfollikelzellen.

Fig. 3, 12, 21, 30, 42, 51, 60 Zellen aus einem Molluscum contagiosum

Fig. 4, 13, 22, 31, 43, 52, 61 Haarbalgzellen.

Fig. 5, 14, 23, 32, 44, 53, 62 Zellen aus Lymphfollikeln.

Fig. 6, 15, 24, 33, 45, 54, 63 Gefässepithelzellen.

Fig. 7, 16, 25, 34, 46, 55, 64 Zellen aus Lieberkühn'schen Krypten.

Fig. 8, 17, 26, 35, 47, 56, 65 Zellen aus einem Epidermiscarcinom mit geringer Anaplasie (s. Fig. 77).

Fig. 9, 18, 27, 36—39, 48, 57, 66 Zellen aus einem Epidermiscarcinom mit starker Anaplasie (s. Fig. 79). Fig. 36 eine Zwergform.

Fig. 77 Epidermis-Carcinom mit geringer, Fig. 78 ein solches mit mittlerer, Fig. 82 ein solches mit starker Anaplasie.

Fig. 80 ein Mastdarmkrebs mit geringer, Fig. 81 ein solcher mit mittlerer, Fig. 82 ein solcher mit starker Anaplasie.

Fig. 83 Oesophaguscarcinom, Primärtumor, geringe Anaplasie mit zahlreichen gut entwickelten Epidermiskugeln.

Fig. 84 Mediastinaldrüsenmetastase des Vorigen, stärkere Anaplasie, wenige und schlecht entwickelte Epidermiskugeln.

Fig. 85 Metastase des Vorigen in einer epigastrischen Drüse, starke Anaplasie. Fehlen des epidermoidalen Charakters.

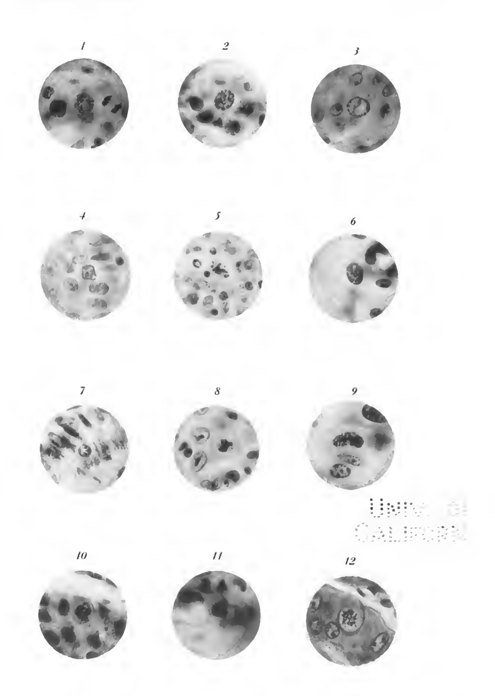
Fig. 86 Magencarcinom, Primärtumor, geringe Anaplasie. Drüsenschläuche nach Art des Adenoms angeordnet, Epithel meist einschichtig.

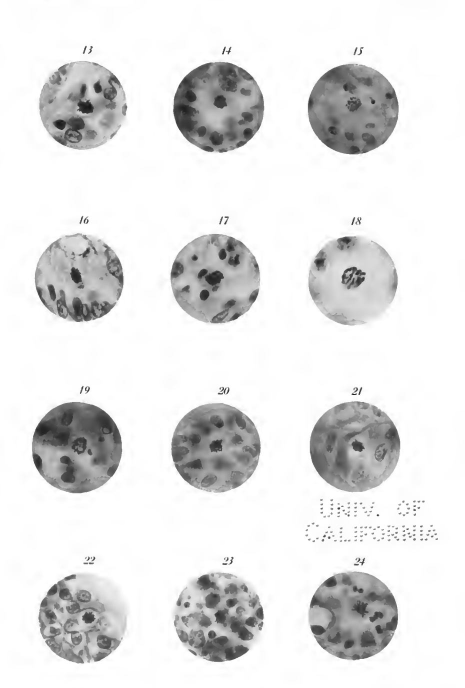
Fig. 87 Carcinomatösor Thrombus in der Vena portae bei dem vorigen Krebs. Stärkere Anaplasie.

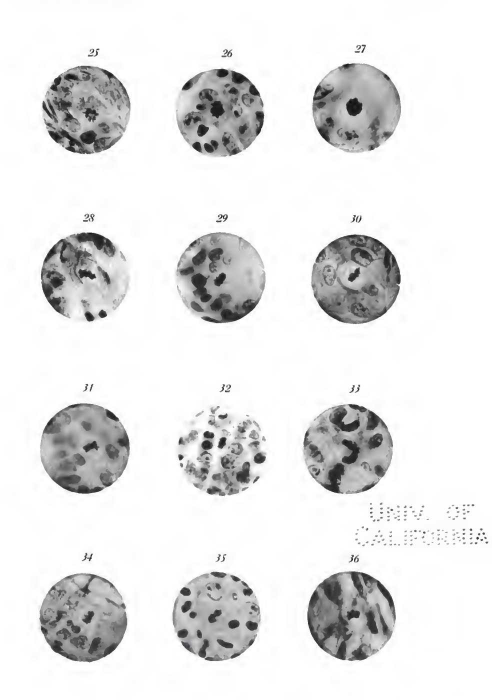
Fig. 88 Lebermetastase der Vorigen. Stärkere Anaplasie. Uebergang der adenomatösen Form in die Form des Medullarkrebses.

Fig. 89 (Taf. VII.) Maligner Tumor des Ovariums mit einer auf anaplastischem Wege gebildeten, den Primordialeiern ähnlichen Zelle.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.

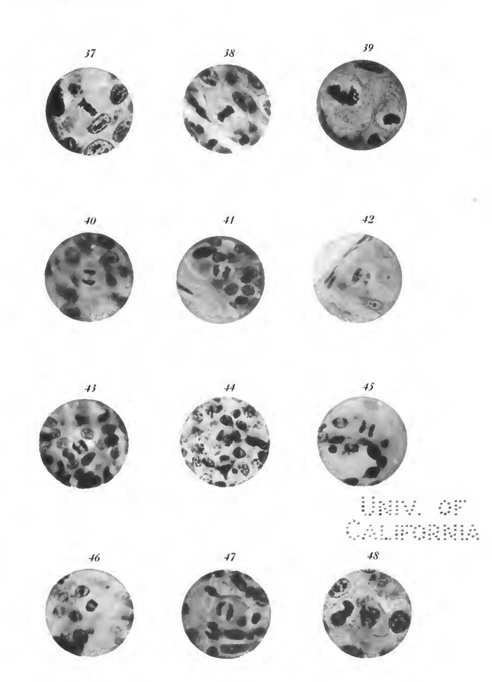

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12


13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24



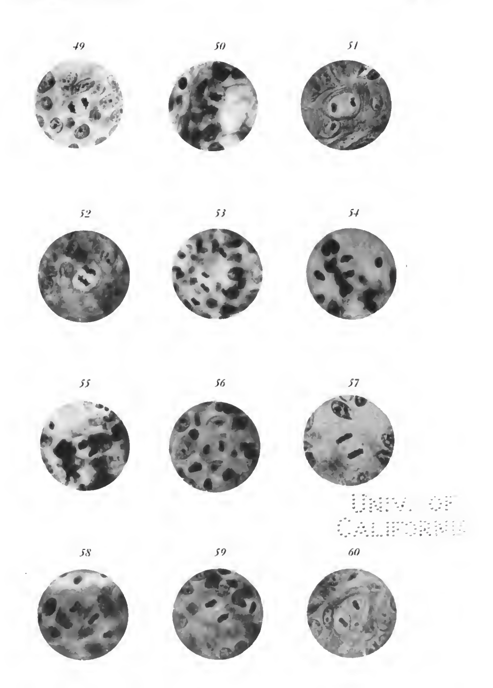


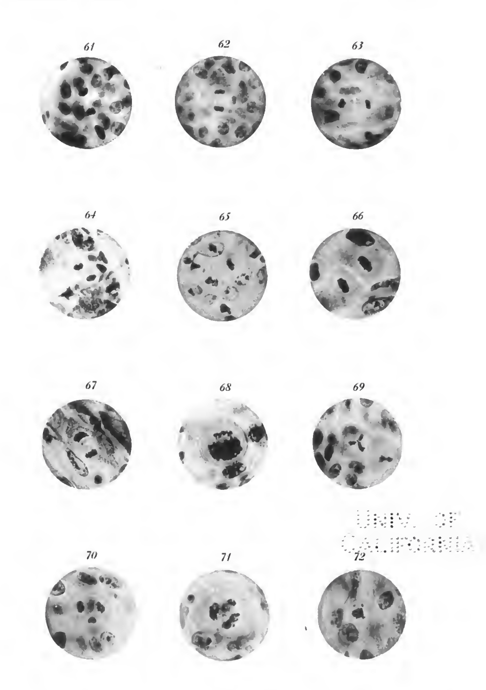

*Lichtdruck von Alb. Frisch, Berlin.*



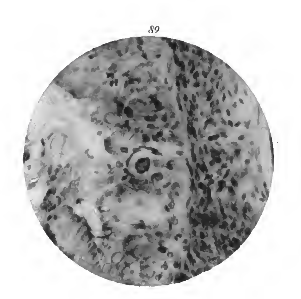



*Lichtdruck von Alb. Frisch, Berlin.*

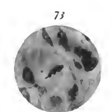

49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60


61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72

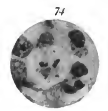
89



73



74



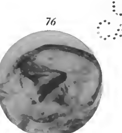
75







76



77

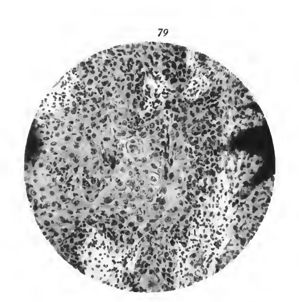




78

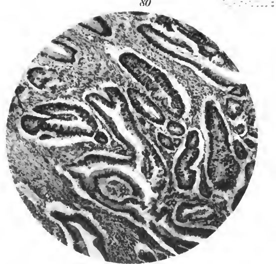


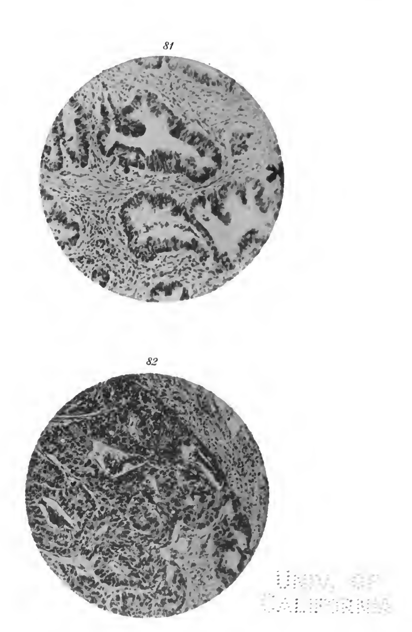
79



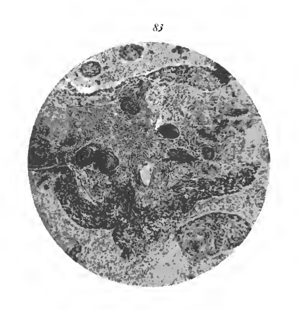


80

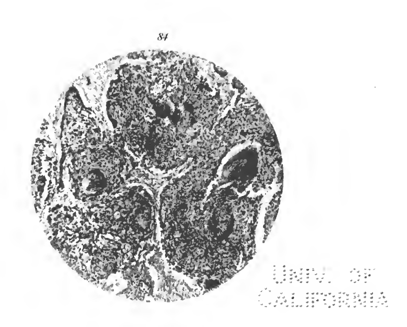



81
82

83



84

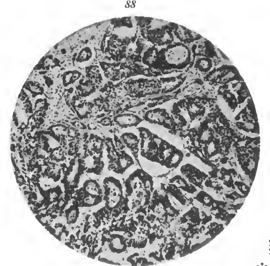



85
86

87



88




Printed
In
Germany













